



Attorney Docket: 1830/50325
PATENT

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

Applicant: MASAHIRO IMOTO ET AL.
Serial No.: 09/933,717 Group Art Unit:1624
Filed: AUGUST 22, 2001 Examiner: Liu, Hong
Title: HETEROCYCLIC COMPOUNDS HAVING EFFECT OF
ACTIVATING NICOTINIC ACETYLCHOLINE ALFA4 BETA2
RECEPTOR

SUBMISSION OF CERTIFIED COPY AND VERIFIED TRANSLATION
OF PRIORITY DOCUMENT

Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, VA 22313-1450
Sir:

In support of the claim of priority of prior foreign application No. 11-057993, filed in Japan on March 5, 1999, filed herewith is a certified copy and a verified translation of the original foreign application.

Respectfully submitted,

Herbert I. Cantor
Registration No. 24,392

July 25, 2003

CROWELL & MORING, LLP
P.O. Box 14300
Washington, DC 20044-4300
Telephone No.: (202) 624-2500
Facsimile No.: (202) 628-8844

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office

出 願 年 月 日

Date of Application:

1999年 3月 5日

出 願 番 号

Application Number:

平成11年特許願第057993号

[ST.10/C]:

[JP 1999 - 057993]

出 願 人

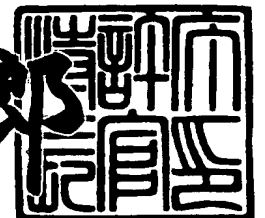
Applicant(s):

サントリー株式会社

2003年 5月13日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

太田信一郎



出証番号 出証特2003-3036112

【書類名】 特許願

【整理番号】 SN112

【あて先】 特許庁長官殿

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府三島郡島本町若山台1丁目1番1号 サントリー株式会社生物医学研究所内

【氏名】 井本 昌宏

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府三島郡島本町若山台1丁目1番1号 サントリー株式会社生物医学研究所内

【氏名】 岩浪 辰也

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府三島郡島本町若山台1丁目1番1号 サントリー株式会社生物医学研究所内

【氏名】 赤羽 美奈子

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府三島郡島本町若山台1丁目1番1号 サントリー株式会社生物医学研究所内

【氏名】 谷 吉弘

【特許出願人】

【識別番号】 000001904

【氏名又は名称】 サントリー株式会社

【代理人】

【識別番号】 100083301

【弁理士】

【氏名又は名称】 草間 攻

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 053958

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9717858

【プルーフの要否】 要

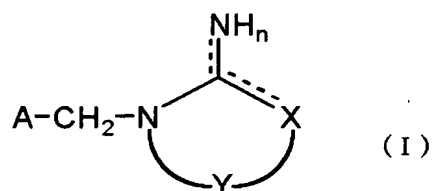
【書類名】 明細書

【発明の名称】 脳血流量増加作用を有する複素環化合物

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 次の一般式 (I) :

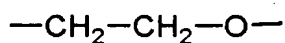
【化 1】



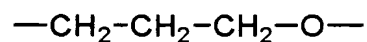
{式中、Aは、置換されていてもよいアリール基または置換されていてもよい複素環基を表わし、Xは酸素原子、硫黄原子、炭素原子または窒素原子を表わし、点線は結合の存在あるいは非存在を表わし、nは1または2の整数を表わし、そして、

Yは、Xが酸素原子の時、 $-Y-X-$ で、

【化 2】



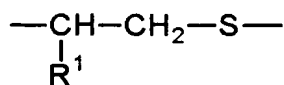
または



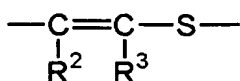
を表わし、

Xが硫黄原子の時、 $-Y-X-$ で、

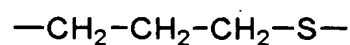
【化 3】



または



または



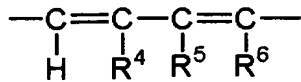
(式中、 $R^1 \sim R^3$ は、水素原子、炭素数1~4のアルキル基、置換されていても

よいフェニル基を示す) を表わし、
Xが炭素原子の時、-Y-X-で、

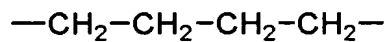
【化 4】



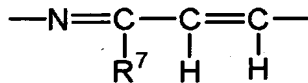
または



または



または



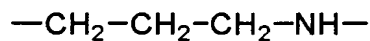
(式中、 $\text{R}^4 \sim \text{R}^7$ は、水素原子、炭素数1~4のアルキル基、置換されていてもよいフェニル基、ハロゲン原子、ニトロ基を示す) を表わし、

Xが窒素原子の時、-Y-X-で、

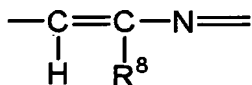
【化 5】



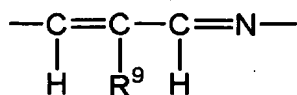
または



または



または



(式中、 R^8 および R^9 は、水素原子または置換されていてもよいフェニル基を示す) を表わす。)

で表わされる化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分とする、ニコチン性アセチルコリン $\alpha 4 \beta 2$ 受容体の活性化剤。

【請求項 2】 ニコチン性アセチルコリン $\alpha 4 \beta 2$ 受容体のアゴニストまたはモジュレーターであることを特徴とする請求項 1 記載のニコチン性アセチルコリン $\alpha 4 \beta 2$ 受容体の活性化剤。

【請求項 3】 請求項 1 または 2 に記載のニコチン性アセチルコリン $\alpha 4 \beta 2$ 受容体の活性化剤からなる脳循環疾患の予防または治療薬。

【請求項 4】 脳血流量を増加させることを特徴とする請求項 3 に記載の脳循環疾患の予防または治療薬。

【請求項 5】 請求項 1 または 2 に記載のニコチン性アセチルコリン $\alpha 4 \beta 2$ 受容体の活性化剤からなる神経変性性疾患、痴呆、運動失調症、ならびに神経および精神疾患の予防または治療薬。

【請求項 6】 神経変性性疾患がアルツハイマー (Alzheimer) 病またはパーキンソン (Parkinson) 病であり、痴呆が脳血管性痴呆であり、運動失調症がツレット (Tourette) 症候群であり、神経および精神疾患が脳梗塞慢性期の神経症状、不安、または精神分裂病である請求項 5 に記載の予防または治療薬。

【請求項 7】 請求項 1 または 2 に記載のニコチン性アセチルコリン $\alpha 4 \beta 2$ 受容体の活性化剤からなる脳代謝改善、神経伝達機能改善、脳保護、記憶障害改善、または鎮痛作用を有する医薬品。

【請求項 8】 請求項 1 または 2 に記載のニコチン性アセチルコリン $\alpha 4 \beta 2$ 受容体の活性化剤からなる炎症性腸疾患の予防または治療薬。

【請求項 9】 請求項 1 に記載の一般式 (I) で表わされる化合物またはその薬理的に許容される塩の、ニコチン性アセチルコリン $\alpha 4 \beta 2$ 受容体の活性化剤としての使用。

【請求項 10】 請求項 1 に記載の一般式 (I) で表される以下の化合物またはその薬理的に許容される塩：

- 1- (6-クロロ-3-ピリジル) メチル-2-イミノイミダゾリジン；
- 1- (6-クロロ-3-ピリジル) メチル-2-イミノピロリジン；
- 1- (6-クロロ-3-ピリジル) メチル-2-イミノピペリジン；
- 3- (6-クロロ-3-ピリジル) メチル-2-イミノ-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-1, 3-オキサジン；

3-(6-クロロ-3-ピリジル)メチル-2-イミノ-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-1,3-チアジン;

3-(6-フルオロ-3-ピリジル)メチル-2-イミノ-4-メチル-2,3-ジヒドロチアゾール;

3-(6-ブロモ-3-ピリジル)メチル-2-イミノ-4-メチル-2,3-ジヒドロチアゾール;

3-(6-クロロ-3-ピリジル)メチル-2-イミノ-4,5-ジメチル-2,3-ジヒドロチアゾール;

3-(6-クロロ-3-ピリジル)メチル-4-エチル-2-イミノ-2,3-ジヒドロチアゾール;

5-クロロ-1-(6-クロロ-3-ピリジル)メチル-2-イミノ-1,2-ジヒドロピリジン;

1-(6-クロロ-3-ピリジル)メチル-2-イミノ-3-メチル-1,2-ジヒドロピリジン;

1-(6-クロロ-3-ピリジル)メチル-2-イミノ-5-メチル-1,2-ジヒドロピリジン;

1-(6-クロロ-3-ピリジル)メチル-2-イミノ-4-メチル-1,2-ジヒドロピリジン;

2-イミノ-1-(3-ピリジル)メチル-1,2-ジヒドロピリジン;

3-(6-クロロ-3-ピリジル)メチル-2-イミノ-4-メチルチアゾリジン;

3-(6-クロロ-3-ピリジル)メチル-2-イミノオキサゾリジン;

1-(6-クロロ-3-ピリジル)メチル-2-イミノ-1,2,3,4,5,6-ヘキサヒドロピリミジン;

3-(5-ブロモ-3-ピリジル)メチル-2-イミノ-4-メチル-2,3-ジヒドロチアゾール;

3-(4-クロロベンジル)-2-イミノチアゾリジン;

2-イミノ-3-(6-メチル-3-ピリジル)メチルチアゾリジン;

2-イミノ-3-(4-ピリダジニル)メチルチアゾリジン;

- 3-(2-クロロ-5-チアゾリル)メチル-2-イミノチアゾリジン；
 2-イミノ-3-(3-メチル-5-イソオキサゾリル)メチルチアゾリジン；
 2-イミノ-4-メチル-3-(3-メチル-5-イソオキサゾリル)メチル-
 2, 3-ジヒドロチアゾール；
 3-(2-クロロ-5-チアゾリル)メチル-2-イミノ-4-メチル-2, 3-
 ジヒドロチアゾール；
 3-(5, 6-ジクロロ-3-ピリジル)メチル-2-イミノ-4-メチル-2,
 3-ジヒドロチアゾール；
 2-イミノ-4-メチル-3-(6-メチル-3-ピリジル)メチル-2, 3-
 ジヒドロチアゾール；
 3-(6-クロロ-3-ピリジル)メチル-2-イミノ-5-フェニル-2, 3-
 ジヒドロチアゾール；
 3-(6-クロロ-3-ピリジル)メチル-2-イミノ-4-フェニル-2, 3-
 ジヒドロチアゾール；
 4-(4-クロロフェニル)-3-(6-クロロ-3-ピリジル)メチル-2-
 イミノ-2, 3-ジヒドロチアゾール；
 3-(6-クロロ-3-ピリジル)メチル-2-イミノ-4-フェニルチアゾリ
 ジン；
 3-イミノ-6-フェニル-2-(3-ピリジル)メチル-2, 3-ジヒドロピ
 リダジン；
 1-(6-クロロ-3-ピリジル)メチル-2-イミノ-5-フェニル-1, 2-
 ジヒドロピリミジン；
 1-(6-クロロ-3-ピリジル)メチル-2-イミノ-5-ニトロ-1, 2-
 ジヒドロピリジン；
 2-イミノ-1-(6-メチル-3-ピリジル)メチル-1, 2-ジヒドロピリ
 ジン。

【請求項11】 請求項10に記載の化合物またはその薬理的に許容される塩を有効成分とするニコチン性アセチルコリン α 4 β 2受容体の活性化剤。

【請求項12】 ニコチン性アセチルコリン α 4 β 2受容体のアゴニストま

たはモジュレーターであることを特徴とする請求項 11 記載のニコチン性アセチルコリン $\alpha 4 \beta 2$ 受容体の活性化剤。

【請求項 13】 請求項 11 または 12 に記載のニコチン性アセチルコリン $\alpha 4 \beta 2$ 受容体の活性化剤からなる脳循環疾患の予防または治療薬。

【請求項 14】 脳血流量を増加させることを特徴とする請求項 13 に記載の脳循環疾患の予防または治療薬。

【請求項 15】 請求項 11 または 12 に記載のニコチン性アセチルコリン $\alpha 4 \beta 2$ 受容体の活性化剤からなる神経変性性疾患、痴呆、運動失調症、ならびに神経および精神疾患の予防または治療薬。

【請求項 16】 神経変性性疾患がアルツハイマー (Alzheimer) 病またはパーキンソン (Parkinson) 病であり、痴呆が脳血管性痴呆であり、運動失調症がツレット (Tourette) 症候群であり、神経および精神疾患が脳梗塞慢性期の神経症状、不安、または精神分裂病である請求項 15 に記載の予防または治療薬。

【請求項 17】 請求項 11 または 12 に記載のニコチン性アセチルコリン $\alpha 4 \beta 2$ 受容体の活性化剤からなる脳代謝改善、神経伝達機能改善、脳保護、記憶障害改善、または鎮痛作用を有する医薬品。

【請求項 18】 請求項 11 または 12 に記載のニコチン性アセチルコリン $\alpha 4 \beta 2$ 受容体の活性化剤からなる炎症性腸疾患の予防または治療薬。

【請求項 19】 請求項 10 に記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩の、ニコチン性アセチルコリン $\alpha 4 \beta 2$ 受容体の活性化剤としての使用。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、ニコチン性アセチルコリン受容体に親和性を示し、ニコチン性アセチルコリン受容体を活性化することによって、脳血流量を増加させる作用を有する化合物に関する。本発明の化合物は、アルツハイマー (Alzheimer) 病、パーキンソン (Parkinson) 病などの神経変性性疾患、脳血管性痴呆などの痴呆、ツレット (Tourette) 症候群などの運動失調症、脳梗塞慢性期の神経症状、不安および精神分裂病などの神経および精神障害、頭部外傷による脳機能障害などに対

する予防薬または治療薬として有用である。

【0002】

【従来の技術】

ニコチンは多彩な薬理作用を示すことが知られており、例えば、中枢神経系では、アセチルコリンの遊離促進作用といったコリン作動性神経系の活性化 (De Sarno P. & Giacobini E., *J. Neurosci. Res.*, 22, 194-200(1984)) ばかりではなく、モノアミン神経系も賦活すると報告されている (Levin E. D. & Simon B. B., *Psychopharmacology*, 138, 217-230(1998))。また、脳血流量の増加作用や、脳内のグルコース利用率の上昇作用など、脳機能を改善する多くの有用な作用が認められている (Decker M. W. et al., *Life Sci.*, 56, 545-570(1995))。

【0003】

さらにニコチンは、アルツハイマー (Alzheimer) 病進行中に認められる神経細胞死の原因であると考えられている β -ペプチドのアミロイド化を阻害したり (Salomon A. R. et al., *Biochemistry*, 35, 13568-13578(1996))、 β -アミロイド ($A\beta$) によって惹起される神経細胞死を抑制する細胞保護作用を有すると報告されている (Kihara T. et al., *Ann. Neurol.*, 42, 159-163(1997))。最近では、ニコチンが炎症性腸炎の治療薬となりうる可能性も示唆されている (Sandborn W. J. et al., *Ann. Intern. Med.*, 126, 364 (1997))。

【0004】

一方、アルツハイマー (Alzheimer) 病患者においては、注意力・学習・記憶など認知機能を司る重要な神経系の一つであるアセチルコリン神経系の変性が認められており、それに伴い大脳皮質や海馬などのニコチン性アセチルコリン受容体が、顕著に減少していることが知られている (Nordberg A. et al., *J. Neurosci. Res.*, 31, 103-111(1992))。

【0005】

また、ニコチン性アセチルコリン受容体のアゴニストあるいはモジュレーターにより、ニコチン性アセチルコリン受容体を活性化し、アセチルコリン神経系の機能を回復させることは、アルツハイマー (Alzheimer) 病の治療に有益な手段

となる可能性が示唆されている (Newhouse P. A. et al., *Psychopharmacology*, 95, 171-175(1988))。

【0006】

ニコチン性アセチルコリン受容体は、5つのサブユニットから構成されているイオンチャンネル型の神経伝達物質受容体であり、アセチルコリンやニコチンなどのアゴニストが受容体に結合することにより活性化され、チャンネルが開口してナトリウムイオンなどのカチオンを細胞外から流入させて細胞の興奮を引き起こす (Galzi J. L. & Changeux J. P., *Neuropharmacology*, 34, 563-582(1995))。

【0007】

アセチルコリンやニコチンなどのアゴニストは、 α サブユニットに存在する特定の部位に結合してその作用を発現しており、この部位はアゴニスト結合部位と呼ばれている。一方、ニコチン性アセチルコリン受容体に対して直接アゴニスト作用は示さないものの、アセチルコリンの作用を増強して細胞を活性化するガラントミン (Galanthamine) 等の化合物が存在することが知られている。これらの化合物は、アゴニスト結合部位とは明らかに異なるアロステリック部位を介して作用している (Schrattenholz A. et al., *Mol. Pharmacol.*, 49, 1-6(1996)) ものである。

【0008】

このような、間接的にニコチン性アセチルコリン受容体を活性化できる化合物はモジュレーターと呼ばれており、医薬品としての応用が期待されている (Lin N.-H. & Meyer M. D., *Exp. Opin. Ther. Patents*, 8, 991-1015(1998))。

【0009】

本明細書においては、アゴニストおよびモジュレーターという用語は、この意味で使用している。

【0010】

ニコチン性アセチルコリン受容体は、アルツハイマー (Alzheimer) 病以外にもパーキンソン (Parkinson) 病などの神経変性性疾患や、痴呆、不安、精神分裂病など、数多くの神経あるいは精神疾患に関与すると考えられている (Barran

tes F. J., in *The Nicotinic Acetylcholine Receptor*, ed Barrantes F. J., Springer, 1997, p175-212; Lena C. & Changeux J.-P., *J. Physiol. (Paris)*, 92, 63-74(1998))。

【0011】

とりわけ、脳梗塞等によって起こる脳血管性痴呆の患者においては、脳血流量は低下していることが知られていることから（高木繁治、現代医療、28巻、1157-1160(1996); Tachibana H. et al., *J. Gerontol.*, 39, 415-423(1984))、脳血流量増加作用を示すニコチン性アセチルコリン受容体のアゴニストあるいはモジュレーターは、この分野での治療薬としての可能性が示唆されている。さらに、ニコチン性アセチルコリン受容体アゴニストあるいはそのモジュレーターは鎮痛作用を示すことも最近になって明らかにされてきた (Bannon A. W. et al., *Science*, 279, 77-81(1998))。

【0012】

ニコチン自身は、当然ニコチン性アセチルコリン受容体アゴニストとして作用する。例えば、実際にニコチンをアルツハイマー (Alzheimer) 病患者に投与すると、注意力や短期記憶力の回復が認められ、症状を改善することが明らかになっている (Newhouse P. A. et al., *Drugs & Aging*, 11, 206-228(1997))。しかし、ニコチンには一般によく知られている嗜癖性があることに加え、経口投与した際の生物学的利用率が低いことや、循環器系への副作用が強いことなどの欠点も合わせ持つことが知られている。

【0013】

そこで、ニコチン代わる嗜癖性が少なく、経口投与した際の生物学的利用率が高く、また循環器系などへの副作用が少ないニコチン性アセチルコリン受容体のアゴニストあるいはモジュレーターが医薬品として求められている (Maelicke A. & Albuquerque E. X., *Drug Discovery Today*, 1, 53-59(1996); Holladay M. W. et al., *J. Med. Chem.*, 40, 4169-4194(1997))。

【0014】

ニコチン性アセチルコリン受容体には、いくつかのサブタイプが知られており (Shacka J. J. & Robinson S. E. T., *Med. Chem. Res.*, 1996, 444-464)、

中枢神経系には主として $\alpha 4 \beta 2$ サブタイプの受容体が存在する。また、運動神経系の神経-筋接合部には $\alpha 1 \beta 1 \gamma \delta$ （あるいは $\alpha 1 \beta 1 \epsilon \delta$ ）サブタイプが存在し、自律神経系の神経節や副腎には $\alpha 3 \beta 4$ サブタイプが存在する。

【0015】

コリン作動性神経系の活性化や脳血流量の増加作用などは、中枢神経系の $\alpha 4 \beta 2$ サブタイプの受容体を介して起こると考えられており、上述したニコチンの循環器系に対する作用は、主に末梢神経系に存在するサブタイプの受容体に作用することによって惹起される。したがって、 $\alpha 1 \beta 1 \gamma \delta$ サブタイプおよび $\alpha 3 \beta 4$ サブタイプ受容体に親和性を持たず、 $\alpha 4 \beta 2$ サブタイプのニコチン受容体のみを選択的に作用する化合物を創製すれば、副作用のない医薬品として極めて有用であると考えられる。

【0016】

このような中枢神経系のニコチン性アセチルコリン受容体を選択的なアゴニストあるいはモジュレーターを医薬品として開発しようとする試みとして、ABT-418 (Arneric S. P. et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 270, 310-318(1994); Decker M. W. et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 270, 319-328 (1994))、ABT-089 (Sullivan J. P. et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 283, 235-246(1997); Decker M. W. et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 283, 247-258 (1997))、GTS-21 (Arendash G. W. et al., Brain Res., 674, 252-259(1995); Briggs C. A. et al., Pharmacol. Biochem. Behav., 57, 231-241 (1997))、RJR-2403 (Bencherif M. et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 279, 1413-1421(1996); Lippiello P. M. et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 279, 1422-1429 (1996))、SIB-1508Y (Cosford N. D. P. et al., J. Med. Chem., 39, 3235-3237(1996); Lloyd. G. K. et al., Life Sci., 62, 1601-1606(1995)) およびSIB-1553A (Lloyd. G. K. et al., Life Sci., 62, 1601-1606(1995)) などの開発コードで示される化合物が研究されている。

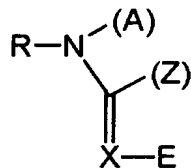
【0017】

また、欧州特許出願公開公報EP 679397-A2には、次式の置換アミン

を脳機能障害の予防および治療に使用する医薬に関する開示がある。

【0018】

【化6】



【0019】

[式中、Rは水素、あるいは場合により置換されたアシル、アルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキル基を表わし、Aは水素、アシル、アルキル、またはアリール系の単官能基を表わすか、あるいはZ基に結合する二官能基を表わし、Eは電子吸引基を表わし、Xは-CH=または=N-基を表わし、-CH=基はH原子の代わりにZ基に結合することが可能であり、Zはアルキル、-O-R、-S-R、-NR₂系の単官能基を表わすか、あるいはA基またはX基に結合する二官能基を表わす]。

【0020】

しかしながら、この特許出願に開示された化合物群においては、ニコチン性アセチルコリン α 4 β 2受容体を選択的に活性化し、血圧や心拍数に影響することなく脳血流量を増加させるということは開示されていない。

【0021】

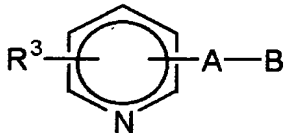
一方、本発明に含まれる化合物群と同じ骨格を持つ化合物として、農業イミダクロプリド (Imidacloprid) が知られている。イミダクロプリドは、PC12細胞のニコチン性アセチルコリン受容体に対して電気生理学的に部分的アゴニストとして作用すること (Nagata K. et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 285, 731-738(1998)) や、イミダクロプリド (Imidacloprid) あるいはその代謝物および類縁化合物が、マウス脳のニコチン性アセチルコリン受容体に親和性を有していること (Lee Chao S. & Casida E., Pestic. Biochem. Physiol., 58, 77-88(1997)) は明らかになっているが、イミダクロプリド誘導体がニコチン性アセチルコリン α 4 β 2受容体を選択的に活性化し、哺乳動物の脳血流量を増加させるという報告はない。

【0022】

また、特開平10-226684号公開公報には、次式の（N-（ピリジニルメチル）-ヘテロサイクリック）イリデンアミン化合物、ならびにその薬剤学的に許容しうる塩類およびそのプロドラッグが開示されている。

【0023】

【化7】

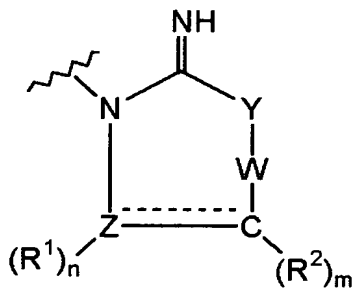


【0024】

【式中、Aは-CH(R)-であり、Rは水素または所望により置換された(C₁~C₆)アルキルであり、Bは次式の基を示す】

【0025】

【化8】



【0026】

しかしながら、ここに記載された化合物群は、ニコチン受容体に弱い親和性を示すことは開示されているものの、中枢神経系のニコチン性アセチルコリン α 4 β 2受容体へ選択的に作用すること、それらの化合物がニコチン性アセチルコリン受容体のアゴニストあるいはモジュレーターとして作用すること、およびその化合物群が血圧や心拍数に影響することなく脳血流量を増加させることは開示されていない。

【0027】

このように、ニコチンに代わる、経口投与可能で中枢神経系のニコチン性アセチルコリン受容体に選択的なアゴニスト、あるいはモジュレーターを医薬として

開発しようとする試みはこれまでに数多く行われてきているが、いまだ満足する医薬品が得られていないのが実状である。

【0028】

【発明が解決しようとする課題】

本発明は、中枢神経系のニコチン性アセチルコリン $\alpha 4 \beta 2$ 受容体を選択的に結合して受容体を活性化することによって、血圧や心拍数など循環器系への副作用を極力抑えつつ、ニコチン性アセチルコリン受容体を活性化することによって予防または治療が可能な疾患に対するより安全な予防薬または治療薬を提供するものである。

【0029】

より具体的には、ニコチン性アセチルコリン受容体を活性化することによって予防または治療が可能と考えられる疾患、例えば、痴呆、老年痴呆、初老期痴呆、アルツハイマー (Alzheimer) 病、パーキンソン (Parkinson) 病、脳血管性痴呆、エイズ関連痴呆、ダウン症における痴呆、ツレット (Tourette) 症候群、脳梗塞慢性期の神経症状、頭部外傷による脳機能障害、不安、精神分裂病、うつ病、ハンチントン病、疼痛などの予防または治療に用いることができる医薬品を提供するものである。

【0030】

【課題を解決するための手段】

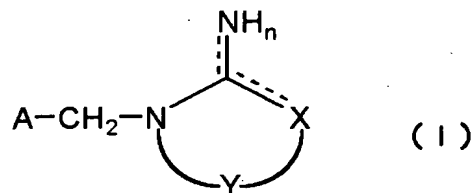
本発明者らは、中枢神経系のニコチン性アセチルコリン $\alpha 4 \beta 2$ 受容体を選択的に活性化する物質について鋭意研究を重ねた結果、一般式 (I) で示される化合物またはそれらの薬理学的に許容される塩が、ニコチン性アセチルコリン $\alpha 4 \beta 2$ 受容体に対する結合能が高く、受容体に対するアゴニストまたはモジュレーターとして作用して受容体を活性化することを見出し、さらにこれらが血圧に影響を与えずに脳血流量を増加させることを見出して、本発明を完成させた。

【0031】

すなわち、本発明は次の一般式 (I) :

【0032】

【化 9】



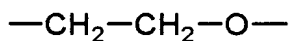
【0033】

{式中、Aは、置換されていてもよいアリール基または置換されていてもよい複素環基を表わし、Xは酸素原子、硫黄原子、炭素原子または窒素原子を表わし、点線は結合の存在あるいは非存在を表わし、nは1または2の整数を表わし、そして、

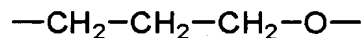
Yは、Xが酸素原子の時、 $-Y-X-$ で、

【0034】

【化 10】



または



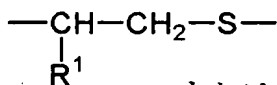
【0035】

を表わし、

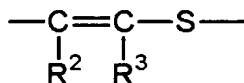
Xが硫黄原子の時、 $-Y-X-$ で、

【0036】

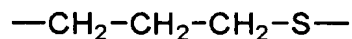
【化 11】



または



または



【0037】

(式中、 $R^1 \sim R^3$ は、水素原子、炭素数1~4のアルキル基、置換されていても

よいフェニル基を示す) を表わし、

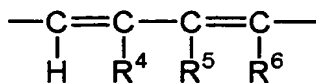
Xが炭素原子の時、-Y-X-で、

【0038】

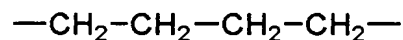
【化12】



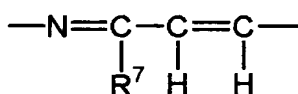
または



または



または



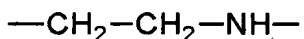
【0039】

(式中、 $\text{R}^4 \sim \text{R}^7$ は、水素原子、炭素数1~4のアルキル基、置換されていてもよいフェニル基、ハロゲン原子、ニトロ基を示す) を表わし、

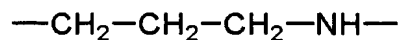
Xが窒素原子の時、-Y-X-で、

【0040】

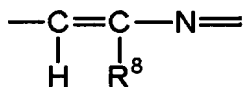
【化13】



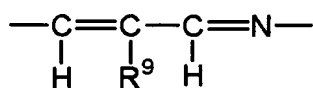
または



または



または



【0041】

(式中、 R^8 および R^9 は、水素原子または置換されていてもよいフェニル基を示す)を表す。}

【0042】

で表わされる化合物およびこれらの薬理的に許容される塩、これらを有効成分とするニコチン性アセチルコリン $\alpha 4 \beta 2$ 受容体活性剤、脳血流量増加剤、ならびにこれら化合物および塩の脳循環疾患、神経変性性疾患などの予防または治療薬としての使用に関する。

【0043】

本発明化合物の薬理的に許容される塩としては、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、およびフマル酸塩、マレイン酸塩、シュウ酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、リンゴ酸塩、乳酸塩、コハク酸塩、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩などの有機酸塩等をあげることができる。

【0044】

本発明が提供する式(I)中、Aは、置換されていてもよいアリール基または置換されていてもよい複素環基を表わすが、そのようなアリール基の好ましい例としては、フェニル基、ナフチル基等があげられる。また、アリール基の環上に置換基を有する場合の好ましい置換基の例としては、炭素数1~4の低級アルキル基、ハロゲン原子等があげられ、置換アリール基の具体例としては、メチルフェニル基、クロロフェニル基、ジクロロフェニル基等を例示できる。

【0045】

また、Aで示される複素環基としては、1~3個の同一または異なる硫黄原子、窒素原子、酸素原子を含む5員環、6員環の複素環、例えばチオフェン、フラン、ピラン、ピロール、ピラゾール、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、ピリダジン、イミダゾール、オキサゾール、イソキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、キノリン、イソキノリン、テトラヒドロピリミジン等があげられる。

【0046】

これらの複素環が、その環上に置換基を有する場合の好ましい置換基の例としては、炭素数1~4の低級アルキル基、ハロゲン原子等があげられ、置換複素環

の具体例としては、2-メチルピリジン、2-クロロピリジン、2-フルオロピリジン、2-ブロモピリジン、3-ブロモピリジン、2,3-ジクロロピリジン、2-クロロチアゾール、3-メチルイソキサゾール等を例示できる。

【0047】

式(I)中の点線は、結合の存在あるいは非存在を表わし、nの数と一緒になつて次の構造を表わしている。すなわち、nが1の場合には、二重結合は複素環を構成する炭素原子と当該炭素原子上の置換基の窒素原子との間に存在してイミノ基を表わし、nが2の場合は、二重結合は複素環を構成する炭素原子とXで表わされる炭素原子または窒素原子との間に存在し、複素環を構成する炭素原子上の置換基はアミノ基となっていることを表わす。

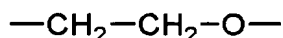
【0048】

また、Xは酸素原子、硫黄原子、炭素原子または窒素原子を表わし、Yとともにその部分構造として、

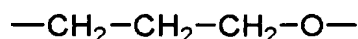
(1) Xが酸素原子の時、 $-Y-X-$ で、

【0049】

【化14】



または

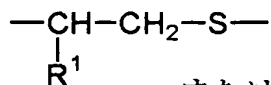


【0050】

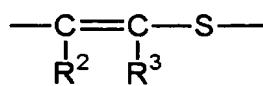
(2) Xが硫黄原子の時、 $-Y-X-$ で、

【0051】

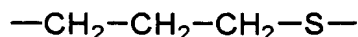
【化15】



または



または



【0052】

(式中、 $R^1 \sim R^3$ は、水素原子、炭素数1~4のアルキル基、置換されていてもよいフェニル基を示す)、

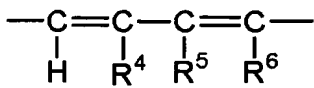
(3) Xが炭素原子の時、 $-Y-X-$ で、

【0053】

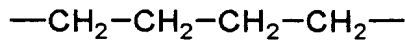
【化16】



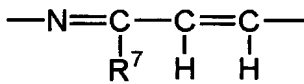
または



または



または



【0054】

(式中、 $R^4 \sim R^7$ は、水素原子、炭素数1~4のアルキル基、置換されていてもよいフェニル基、ハロゲン原子、ニトロ基を示す)、

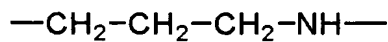
(4) Xが窒素原子の時、 $-Y-X-$ で、

【0055】

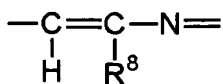
【化17】



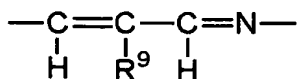
または



または



または



【0056】

(式中、 R^8 および R^9 は、水素原子または置換されていてもよいフェニル基を示す)

などがあげられる。

【0057】

具体例として、 $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8$ および R^9 の炭素数1~4のアルキル基としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル等があげられる。また、置換されていてもよいフェニル基としては、無置換のフェニル基のほか、メチル基、エチル基などの炭素数1~4の低級アルキル基や、ハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル基等があげられる。ハロゲン原子としてはフッ素、塩素、臭素、ヨウ素があげられる。

【0058】

本発明の有効成分として用いられる一般式(I)で示される化合物は、種々の方法により製造できるが、例えば以下の方法1~4を挙げることができる。

なお、以下の反応式においてA、X、Yおよびnは前記の意味を有する。

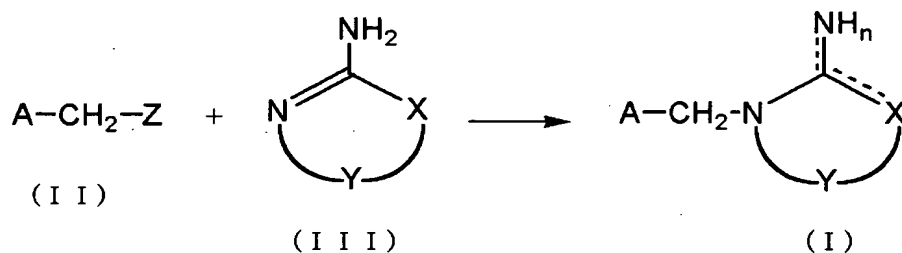
【0059】

方法1

次の反応式に従い、式(II)で表わされる化合物を、式(III)で表わされる化合物と反応させることにより、化合物(I)が得られる。

【0060】

【化18】



【0061】

(式中、Zは含窒素複素環の窒素原子との反応を促進しうる脱離基、例えば、ハ

ロゲン原子、p-トルエンスルホニルオキシ基、メタンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基、アシルオキシ基、置換アシルオキシ基等を表わす)

【0062】

反応させる式(III)の化合物の多くは市販されているが、当技術分野において公知の方法を用いて合成することもできる。

【0063】

式(II)の化合物と式(III)の化合物から化合物(I)を得る反応は、通常、アルコール類、ケトン類、ニトリル類、エステル類、アミド類、炭化水素類、エーテル類等を単独、あるいは混合して溶媒とし、必要に応じて有機または無機塩基の存在下に、-20℃から反応混合物の還流温度までの範囲で実施できる。

【0064】

溶媒として用いるアルコール類としては、メタノール、エタノール、プロパノール、2-プロパノール、2-メチル-2-プロパノール等を、ケトン類としては、アセトン、メチルエチルケトン等を、ニトリル類としては、アセトニトリル、プロピオニトリル等を、エステル類としては酢酸エチルを、アミド類としては、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン、ヘキサメチルホスホロアミド等を、炭化水素類としては、ベンゼンやトルエン等の芳香族炭化水素、およびペンタンやヘキサン等の脂肪族炭化水素を、エーテル類としては、ジエチルエーテル、ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等を挙げることができる。

【0065】

反応に用いる有機塩基としては、トリエチルアミン、コリジン、ルチジン、カリウム t-ブトキシド等を、無機塩基としては、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等を例示することができる。

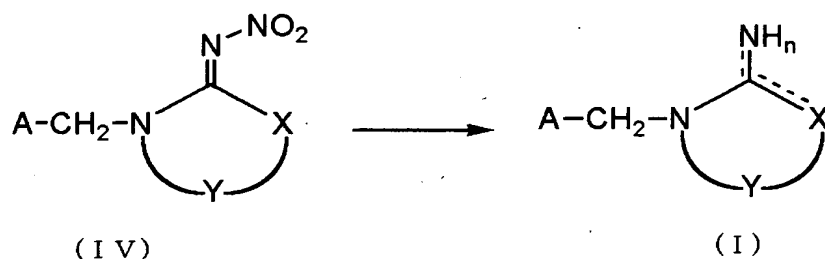
【0066】

方法2

次の反応式に従い、式(IV)で表わされる化合物のニトロ基を除去することにより、化合物(I)が得られる。

【0067】

【化19】



【0068】

上記の反応式で、式(IV)で表わされる化合物は、公知の方法(Moriya K. et al., J. Pesticides Sci., 18, 119-123(1993))により合成することができる。式(IV)の化合物のニトロ基を除去する方法は、ニトロアルギニンを含むペプチドの脱保護に利用された公知の方法(Freidinger R. M. et al., J. Org. Chem., 43, 4800-4803(1978))に準じて行うことができる。

【0069】

この反応は、通常水またはアルコール類、アミド類、酸類等を単独あるいは混合して溶媒とし、必要に応じて緩衝作用のある有機または無機塩類の存在下に、 -20°C から 50°C までの範囲で、還元剤を作用させて行う。

【0070】

溶媒として用いるアルコール類としては、メタノール、エタノール、プロパノール、2-プロパノール、2-メチル-2-プロパノール等を、アミド類としては、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン、ヘキサメチルホスホアミド等を、酸類としてはギ酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸、塩酸等を挙げることができる。また、緩衝作用のある有機または無機塩類としては、酢酸アンモニウム、トリエチルアミン、ピリジン、リン酸塩等が例示できる。還元剤としては三塩化チタンが好ましい。

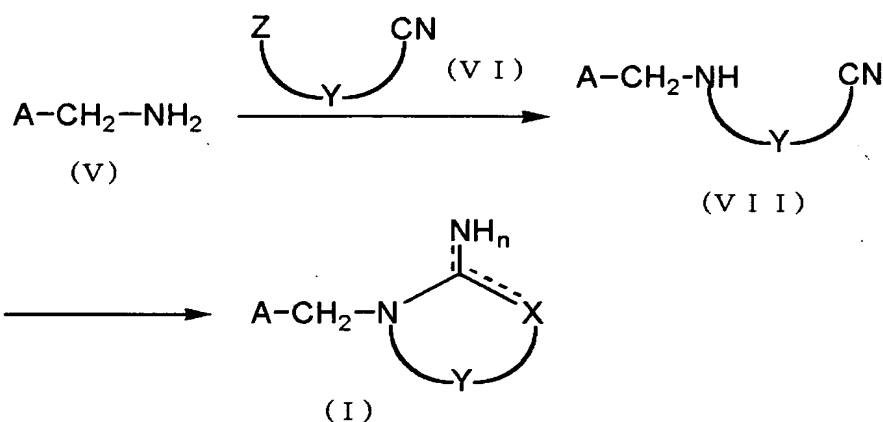
【0071】

方法3

次の反応式に従い、式 (V) で表わされる化合物を、式 (VI) で表わされる化合物と反応させて中間体 (VII) に誘導した後、環化反応を行うことにより化合物 (I) が得られる。

【0072】

【化20】



【0073】

(式中、Zは前記と同じ意味を表わす)

式 (V) の化合物は市販されているか、または当技術分野において公知の方法を用いて合成可能である。式 (VI) の化合物としては、4-ブロモブチロニトリルあるいは5-ブロモバレロニトリルを例示できる。

【0074】

式 (V) の化合物と式 (VI) の化合物と反応させて中間体 (VII) を得る反応は、通常アルコール類、ケトン類、ニトリル類、エステル類、アミド類、炭化水素類、エーテル類等を単独あるいは混合して溶媒とし、必要に応じて有機または無機塩基の存在下に、 $-20^{\circ}C$ から反応混合物の還流温度までの範囲で実施できる。溶媒として用いるアルコール類としては、メタノール、エタノール、プロパノール、2-プロパノール、2-メチル-2-プロパノール等を、ケトン類としては、アセトン、メチルエチルケトン等を、ニトリル類としては、アセトニトリル、プロピオニトリル等を、エステル類としては酢酸エチルを、アミド類としては、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン、ヘキサメチルホスホリアミド等を、炭化水素類としては、ベンゼンやトルエン等の芳香族炭化水素、およびペンタンやヘキサン等の脂肪族炭

化水素を、エーテル類としては、ジエチルエーテル、ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等を挙げる事ができる。

【0075】

反応に使用する有機塩基としては、トリエチルアミン、コリジン、ルチジン、カリウム t-ブトキシド等を、また、無機塩基としては、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等を例示できる。

【0076】

化合物(VII)を環化反応により化合物(I)へ変換する反応は、通常の場合、無溶媒または炭化水素類を単独あるいは混合して溶媒とし、必要に応じてアルミニウム試薬の存在下に、室温から200℃までの範囲で実施できる。溶媒として用いる炭化水素類としては、ベンゼンやトルエン等の芳香族炭化水素、およびペンタンやヘキサン等の脂肪族炭化水素を挙げる事ができる。アルミニウム試薬の例としては、トリメチルアルミニウム、トリエチルアルミニウム、塩化ジメチルアルミニウム、塩化ジエチルアルミニウム、二塩化エチルアルミニウム等が挙げられる。

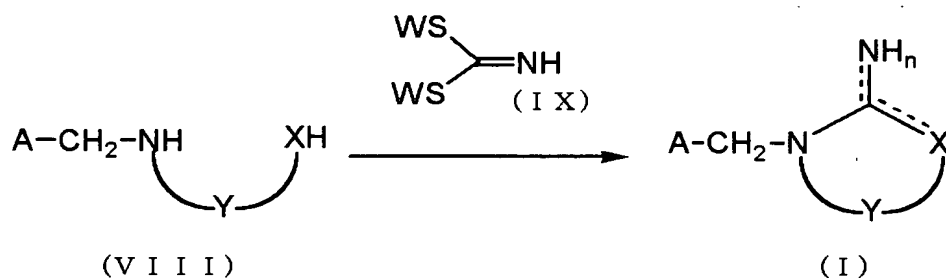
【0077】

方法4

次の反応式に従い、式(VIII)で表わされる化合物を、式(IX)で表わされる化合物と反応させることにより、化合物(I)が得られる。

【0078】

【化21】



【0079】

(式中、Wはアルキル基、置換アルキル基、アリール基または置換アリール基を

示す)

【0080】

式(VIII)の化合物は、公知の方法(Moriya K. et al., J. Pesticides Sci., 18, 119-123(1993))により合成できる。また、式(IX)の化合物は、公知の方法(Habicher W-D. & Mayer R., Z. Chem., 12, 459-460(1968))により合成できる。式(VIII)の化合物と式(IX)の化合物から化合物(I)を得る反応は、通常、アルコール類、アミド類、炭化水素類、エーテル類等を単独あるいは混合して溶媒とし、必要に応じて有機または無機塩基の存在下に、室温から反応混合物の還流温度までの範囲で実施できる。

【0081】

溶媒として用いるアルコール類としては、メタノール、エタノール、プロパノール、2-プロパノール、2-メチル-2-プロパノール等を、アミド類としては、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン、ヘキサメチルホスホアミド等を、炭化水素類としては、ベンゼンやトルエン等の芳香族炭化水素、およびペンタンやヘキサン等の脂肪族炭化水素を、エーテル類としては、ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等を挙げることができる。

【0082】

反応に使用する有機塩基としては、トリエチルアミン、コリジン、ルチジン、カリウム *tert*-ブトキシド等を、また、無機塩基としては、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等を例示することができる。

【0083】

以上の各方法により得られた本発明化合物(I)は、必要に応じて上記した種々の有機酸あるいは無機酸と造塩することにより、薬理的に許容される塩へ誘導することができる。また、再結晶やクロマトグラフィー等の手段により精製することもできる。

【0084】

さらに、本発明化合物(I)の中には異性体が存在するものもあるが、本発明

においてはこれら異性体も本発明の化合物に含まれ、これらは種々の方法により分離して単一の化合物とすることができるほか、これら異性体の混合物も本発明に含まれる。

【0085】

一般式 (I) で表わされる本発明により提供される化合物は、中枢神経系のニコチン性アセチルコリン $\alpha 4 \beta 2$ 受容体と選択的に結合し、アゴニストまたはモジュレーターとして作用してニコチン性アセチルコリン $\alpha 4 \beta 2$ 受容体を活性化して脳血流量を増加させることができる。したがってこれら化合物は、例えば、痴呆、老年痴呆、初老期痴呆、アルツハイマー (Alzheimer) 病、パーキンソン (Parkinson) 病、脳血管性痴呆、エイズ関連痴呆、ダウン症における痴呆、トゥレット (Tourette) 症候群、脳梗塞慢性期の神経症状、頭部外傷による脳機能障害、不安、精神分裂病、うつ病、ハンチントン病、疼痛等に対する予防薬および治療薬として有用である。

【0086】

本発明化合物、またはその薬理的に許容される塩を医薬組成物として投与する場合、例えば、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、シロップ剤等の剤型で経口的に、あるいは、注射用蒸留水もしくはそれ以外の薬学的に許容しうる液との溶液剤または懸濁剤などの注射剤や、経皮パッチ、経鼻スプレー、坐剤等の剤型で非経口的に投与することができる。

【0087】

これらの製剤を製造する場合には、本発明に係る化合物と、薬学的に認められる製剤用の担体、賦形剤、香味剤、安定剤等とを製剤化の常法に従って混和することによって調製することができる。

【0088】

製剤用の担体や賦形剤などの例としては、ポリビニルピロリドン、アラビアゴム、ゼラチン、ソルビット、シクロデキストリン、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール、ポリビニルアルコール、シリカ、乳糖、結晶セルロース、砂糖、デンプン、リン酸カルシウム、植物油、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ラウリル硫酸ナトリウム、水、エタ

ノール、グリセリン、マンニトール、シロップ等が挙げられる。

【0089】

注射用の水溶液としては、ブドウ糖等を含む等張液等があげられ、ポリエチレングリコールのような適当な溶解補助剤等と併用してもよい。また、緩衝剤、安定剤、保存剤、酸化防止剤等を配合してもよい。

【0090】

このようにして得られる製剤は、例えばヒトをはじめとする哺乳動物に対して投与することができる。投与経路としては、経口投与、経皮投与、経鼻投与、直腸内投与、局所投与などが好ましい。

【0091】

これら化合物の投与量は、投与方法、投与対象者の体重・年齢・症状等により変動するが、経口投与の場合、一般的に成人においては、1日につき約0.001~1000mg/kg体重、好ましくは約0.01~100mg/kg体重、より好ましくは約0.1~10mg/kg体重である。非経口的に投与する場合は、例えば注射剤の場合、一般的に成人においては、1日につき約0.00001~10mg/kg体重程度、好ましくは約0.0001~1mg/kg体重程度、より好ましくは約0.001~0.1mg/kg体重程度を、静脈内注射により投与するのが好ましい。これらの量を、1日1回から3回程度に分けて投与する。

【0092】

ニコチン性アセチルコリン受容体への結合能を調べる方法は、サブタイプ毎に異なる。 $\alpha 4 \beta 2$ サブタイプニコチン性アセチルコリン受容体に対する化合物の結合能は、ラットの全脳をホモジナイズして膜標品を調製し、これに $[^3\text{H}]$ -サイチシン (Cytisine) が結合するのを、被験物質が阻害する割合を測定することで調べることができる。また、 $\alpha 1 \beta 1 \gamma \delta$ サブタイプニコチン性アセチルコリン受容体に対する化合物の結合能は、ラットの筋肉をホモジナイズして、これに $[^3\text{H}]$ - α -ブンガロトキシシン (Bungarotoxin) が結合するのを、被験物質が阻害する割合を測定することで調べることができる。

【0093】

$\alpha 4 \beta 2$ サブタイプニコチン性アセチルコリン受容体の活性化の程度は、大脳皮質脳血流量の増加作用を測定することで調べることができ、その時同時に末梢血圧や心拍数を測定することで、末梢組織に存在するニコチン性アセチルコリン受容体に対する作用を調べることができる。

【0094】

大脳皮質脳血流量の増加作用は、麻酔したラットの頭蓋骨に骨窓を開け、硬膜上よりレーザードップラー式血流量測定用プローブを用いて脳血流量を測定することで調べることができ、その同じ動物個体の大腿動脈において血圧や脈拍数を測定することで、末梢循環動態への影響を調べることができる。

【0095】

【実施例】

次に、実施例により、本発明をさらに具体的に説明する。

【0096】

実施例 1：方法 1 による合成例

2-(6-クロロ-3-ピリジル)メチル-3-イミノ-6-フェニル-2,3-ジヒドロピリダジン [化合物 44] の合成

【0097】

2-クロロ-5-クロロメチルピリジン塩酸塩 300 mg (1.5 mmol) をジクロロメタンに溶解して、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて振り混ぜたのち、有機層を分離して炭酸カリウムで乾燥して溶媒を減圧で溜去した。得られた油状残分と、3-アミノ-6-フェニルピリダジン 171 mg (1 mmol) を、ジメチルホルムアミド 5 ml に溶かして 80°C で 8 時間加熱した。室温まで冷却したのち 2-プロパノールで希釈し、析出した結晶を濾取して、減圧加熱乾燥することにより表題化合物の塩酸塩 243 mg (収率 73%) を得た。

【0098】

以下の化合物は、この実施例 1 の方法に準じて合成した。

化合物 1：2-イミノ-3-(3-ピリジル)メチル-2,3-ジヒドロチアゾール；

化合物 2：3-(6-クロロ-3-ピリジル)メチル-2-イミノ-4-メチル

-2, 3-ジヒドロチアゾール;

化合物 3 : 3-(6-クロロ-3-ピリジル)メチル-2-イミノ-5-メチル
-2, 3-ジヒドロチアゾール;

化合物 4 : 2-イミノ-3-(3-ピリジル)メチルチアゾリジン;

化合物 5 : 3-(6-クロロ-3-ピリジル)メチル-2-イミノチアゾリジン
;

化合物 6 : 6-クロロ-2-(6-クロロ-3-ピリジル)メチル-3-イミノ
-2, 3-ジヒドロピリダジン;

化合物 7 : 1-(6-クロロ-3-ピリジル)メチル-2-イミノ-1, 2-ジ
ヒドロピリジン;

化合物 8 : 3-(6-クロロ-3-ピリジル)メチル-2-イミノ-2, 3-ジ
ヒドロチアゾール;

化合物 9 : 2-アミノ-1-(6-クロロ-3-ピリジル)メチルイミダゾール
;

化合物 10 : 1-(6-クロロ-3-ピリジル)メチル-2-イミノ-1, 2-
ジヒドロピリミジン;

【0099】

化合物 11 : 3-(6-ブロモ-3-ピリジル)メチル-2-イミノ-2, 3-
ジヒドロチアゾール;

化合物 12 : 3-(6-フルオロ-3-ピリジル)メチル-2-イミノ-2, 3-
ジヒドロチアゾール;

化合物 16 : 3-(6-クロロ-3-ピリジル)メチル-2-イミノ-3, 4,
5, 6-テトラヒドロ-2H-1, 3-オキサジン;

化合物 17 : 3-(6-クロロ-3-ピリジル)メチル-2-イミノ-3, 4,
5, 6-テトラヒドロ-2H-1, 3-チアジン;

化合物 18 : 3-(6-フルオロ-3-ピリジル)メチル-2-イミノ-4-メ
チル-2, 3-ジヒドロチアゾール;

化合物 19 : 3-(6-ブロモ-3-ピリジル)メチル-2-イミノ-4-メチ
ル-2, 3-ジヒドロチアゾール;

化合物 20 : 3-(6-クロロ-3-ピリジル)メチル-2-イミノ-4,5-ジメチル-2,3-ジヒドロチアゾール;

【0100】

化合物 21 : 3-(6-クロロ-3-ピリジル)メチル-4-エチル-2-イミノ-2,3-ジヒドロチアゾール;

化合物 22 : 5-クロロ-1-(6-クロロ-3-ピリジル)メチル-2-イミノ-1,2-ジヒドロピリジン;

化合物 23 : 1-(6-クロロ-3-ピリジル)メチル-2-イミノ-3-メチル-1,2-ジヒドロピリジン;

化合物 24 : 1-(6-クロロ-3-ピリジル)メチル-2-イミノ-5-メチル-1,2-ジヒドロピリジン;

化合物 25 : 1-(6-クロロ-3-ピリジル)メチル-2-イミノ-4-メチル-1,2-ジヒドロピリジン;

化合物 26 : 2-イミノ-1-(3-ピリジル)メチル-1,2-ジヒドロピリジン;

化合物 27 : 3-(6-クロロ-3-ピリジル)メチル-2-イミノ-4-メチルチアゾリジン;

化合物 28 : 3-(6-クロロ-3-ピリジル)メチル-2-イミノオキサゾリジン;

化合物 30 : 3-(5-ブロモ-3-ピリジル)メチル-2-イミノ-4-メチル-2,3-ジヒドロチアゾール;

【0101】

化合物 31 : 3-(4-クロロベンジル)-2-イミノチアゾリジン;

化合物 32 : 2-イミノ-3-(6-メチル-3-ピリジル)メチルチアゾリジン;

化合物 33 : 2-イミノ-3-(4-ピリダジニル)メチルチアゾリジン;

化合物 34 : 3-(2-クロロ-5-チアゾリル)メチル-2-イミノチアゾリジン;

化合物 35 : 2-イミノ-3-(3-メチル-5-イソオキサゾリル)メチルチ

アゾリジン；

化合物 36：2-イミノ-4-メチル-3-(3-メチル-5-イソオキサゾリル)メチル-2, 3-ジヒドロチアゾール；

化合物 37：3-(2-クロロ-5-チアゾリル)メチル-2-イミノ-4-メチル-2, 3-ジヒドロチアゾール；

化合物 38：3-(5, 6-ジクロロ-3-ピリジル)メチル-2-イミノ-4-メチル-2, 3-ジヒドロチアゾール；

化合物 39：2-イミノ-4-メチル-3-(6-メチル-3-ピリジル)メチル-2, 3-ジヒドロチアゾール；

化合物 40：3-(6-クロロ-3-ピリジル)メチル-2-イミノ-5-フェニル-2, 3-ジヒドロチアゾール；

【0102】

化合物 41：3-(6-クロロ-3-ピリジル)メチル-2-イミノ-4-フェニル-2, 3-ジヒドロチアゾール；

化合物 42：4-(4-クロロフェニル)-3-(6-クロロ-3-ピリジル)メチル-2-イミノ-2, 3-ジヒドロチアゾール；

化合物 43：3-(6-クロロ-3-ピリジル)メチル-2-イミノ-4-フェニルチアゾリジン；

化合物 44：2-(6-クロロ-3-ピリジル)メチル-3-イミノ-6-フェニル-2, 3-ジヒドロピリダジン；

化合物 45：3-イミノ-6-フェニル-2-(3-ピリジル)メチル-2, 3-ジヒドロピリダジン；

化合物 46：1-(6-クロロ-3-ピリジル)メチル-2-イミノ-5-フェニル-1, 2-ジヒドロピリミジン；

化合物 47：1-(6-クロロ-3-ピリジル)メチル-2-イミノ-5-ニトロ-1, 2-ジヒドロピリジン；

化合物 48：2-イミノ-1-(6-メチル-3-ピリジル)メチル-1, 2-ジヒドロピリジン；

【0103】

実施例 2 : 方法 2 による合成例1 - (6 - クロロ - 3 - ピリジル) メチル - 2 - イミノイミダゾリジン [化合物 13] の合成

【0104】

窒素雰囲気下に、1 - (6 - クロロ - 3 - ピリジル) メチル - 2 - ニトロイミノイミダゾリジン 335 mg (1.3 mmol) を 20 ml のメタノールに懸濁して、これに 20% 三塩化チタン 6 ml を加えて室温で 1 時間 20 分攪拌した。反応混合物を減圧濃縮したのち、残分を氷冷して 50% 水酸化ナトリウム水溶液を加え、析出した不溶物を、セライトを用いて濾去し濾液を減圧濃縮した。得られた残分にジクロロメタン + メタノール (20 : 1) 混合溶媒を加えて、再び不溶物を濾去し濾液を減圧濃縮した。この濃縮残分を、アミノプロピル化シリカゲル (Chromatorex NH-type; 富士シリシア製) を用いたカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒; ジクロロメタン : メタノール = 20 : 1) により精製して、1 - (6 - クロロ - 3 - ピリジル) メチル - 2 - イミノイミダゾリジンを無色結晶性固体として 182 mg (収率 66%) 得た。これをメタノールに溶解し、フマル酸 100 mg (0.862 mmol) を加えて均一溶液としたのち減圧濃縮した。得られた結晶性残分に、アセトニトリルを加えて濾取して減圧加熱乾燥することにより表題化合物のフマル酸塩 222 mg を得た。

【0105】

実施例 3 : 方法 3 による合成例1 - (6 - クロロ - 3 - ピリジル) メチル - 2 - イミノピロリジン [化合物 14] の合成

【0106】

(6 - クロロ - 3 - ピリジル) メチルアミン 713 mg (5 mmol)、4 - ブロモブチロニトリル 745 mg (5 mmol) および炭酸カリウム 1.04 g (7.5 mmol) を 15 ml のジメチルホルムアミド中で室温 17 時間攪拌した。溶媒を減圧溜去したのち、残分にジクロロメタンと水を加えて振り混ぜた。有機層を分離して硫酸マグネシウムで乾燥して減圧濃縮した。得られた粗生成物をアミノプロピル化シリカゲル (Chromatorex NH-type; 富士シリシア製) を用いた

カラムクロマトグラフィー（溶出溶媒；n-ヘキサン：酢酸エチル=3：1）により精製すると4-(6-クロロ-3-ピリジル)メチルアミノブチロニトリルが無色油状物として505mg（収率48%）得られた。この4-(6-クロロ-3-ピリジル)メチルアミノブチロニトリル500mg（2.38mmol）をアルゴンガス雰囲気下に15mlのトルエンに溶解し、1Mトリメチルアルミニウム/n-ヘキサン溶液2.6mlを加えて、90℃で14時間加熱還流した。室温まで冷却したのちクロロホルム10ml、メタノール5ml、水1mlを順に加え、析出したゲルを濾去した。濾液を減圧濃縮し得られた残分を、アミノプロピル化シリカゲル（Chromatorex NH-type;富士シリシア製）を用いたカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒；ジクロロメタン：メタノール=50：1）により精製して、1-(6-クロロ-3-ピリジル)メチル-2-イミノピロリジン₂を黄色油状物として452mg（収率90%）得た。この化合物の一部210mg（1mmol）をメタノールに溶解し、フマル酸116mg（1mmol）を加えて均一溶液としたのち減圧濃縮した。得られた油状残分にアセトニトリルを加えて結晶化させ、析出した結晶を濾取して減圧加熱乾燥することにより、表題化合物のフマル酸塩309mgを得た。

【0107】

化合物15:1-(6-クロロ-3-ピリジル)メチル-2-イミノピペリジンも、この実施例3の方法に準じて合成した。

【0108】

実施例4：方法4による合成例

1-(6-クロロ-3-ピリジル)メチル-2-イミノ-1,2,3,4,5,6-ヘキサヒドロピリミジン [化合物29] の合成

【0109】

N-(3-アミノプロピル)-N-[(6-クロロ-3-ピリジル)メチル]アミン塩酸塩237mg（1mmol）と、イミド炭酸ジチオメチルエステル303mg（2.5mmol）を5mlのジメチルホルムアミドに溶かし、90℃で1時間50分加熱攪拌した。溶媒を減圧溜去したのち、残分をアミノプロピル化シリカゲル（Chromatorex NH-type;富士シリシア製）を用いたカラムクロマトグ

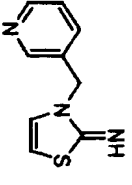
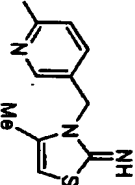
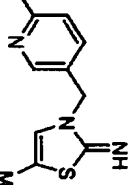
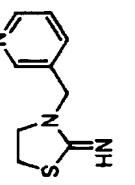
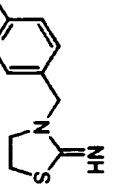
ラフィー（溶出溶媒；ジクロロメタンからジクロロメタン：メタノール＝9：1）に付して精製し、1-（6-クロロ-3-ピリジル）メチル-2-イミノ-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロピリミジンが無色油状物として77 mg（収率34%）得た。このものを5 mlのメタノールに溶解し、0.01 mlの4 M塩酸-ジオキサンを加えて室温で5分間攪拌したのち減圧濃縮した。得られた油状残分にアセトンを加えて結晶化させ、析出した結晶を濾取して減圧加熱乾燥することにより、表題化合物の2塩酸塩14 mgを無色結晶として得た。

【0110】

以上の実施例で合成した化合物1～化合物48の物性データを、まとめて表1～表10に示す。

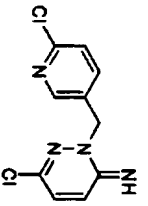
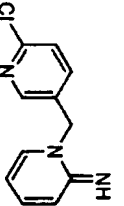
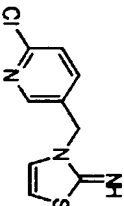
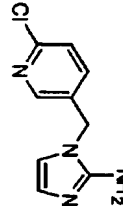
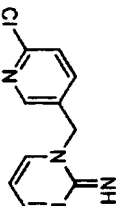
【0111】

【表 1】

化合物 番号	化学構造	塩	性状 融点(°C) 結晶化溶媒	質量分析 実測値 分子式	¹ H-NMR(DMSO-d ₆)
1		フマル酸	無色結晶 97-101°C アセトン	m/z 192 = (M+H) ⁺ C ₉ H ₉ N ₃ S	8.55 (d, J=1.7Hz, 1H), 8.51 (dd, J=1.3, 4.7Hz, 1H), 7.70 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.38 (dd, J=4.7, 7.8Hz, 1H), 7.07 (d, J=4.8Hz, 1H), 6.55 (s, 2H), 6.31 (d, J=4.8Hz, 1H), 4.99 (s, 2H)
2		フマル酸	乳白色結晶 156-159°C アセトン	m/z 240 = (M+H) ⁺ C ₁₀ H ₁₀ ClN ₃ S	8.31 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.68 (dd, J=2.3, 8.2Hz, 1H), 7.50 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.55 (s, 2H), 5.99 (s, 1H), 5.10 (s, 2H), 2.03 (s, 3H)
3		フマル酸	乳白色結晶 160-162°C アセトン	m/z 240 = (M+H) ⁺ C ₁₀ H ₁₀ ClN ₃ S	8.41 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.80 (dd, J=2.3, 8.3Hz, 1H), 7.53 (d, J=8.3Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.54 (s, 2H), 5.04 (s, 2H), 2.09 (s, 3H)
4		フマル酸	無色結晶 134-138°C アセトン	m/z 194 = (M+H) ⁺ C ₉ H ₁₁ N ₃ S	8.53 (m, 2H), 7.73 (dd, J=1.5, 7.7Hz, 1H), 7.40 (dd, J=4.8, 7.7Hz, 1H), 6.53 (s, 2H), 4.65 (s, 2H), 3.66 (t, J=7.1Hz, 2H), 3.30 (t, J=7.1Hz, 2H)
5		フマル酸	無色結晶 181-182°C アセトン	m/z 228 = (M+H) ⁺ C ₉ H ₁₀ ClN ₃ S	8.38 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.81 (dd, J=2.2, 8.2Hz, 1H), 7.52 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.54 (s, 2H), 4.63 (s, 2H), 3.65 (t, J=6.9Hz, 2H), 3.28 (t, J=6.9Hz, 2H)

【0112】

【表 2】

化合物番号	化学構造	塩	性状 融点(°C) 結晶化溶媒	質量分析 実測値 分子式	¹ H-NMR(DMSO-d ₆)
6		フマル酸	淡褐色結晶 170-174°C アセトニトリル	m/z 255 = (M+H) ⁺ C ₁₀ H ₈ Cl ₂ N ₄	8.43 (s, 1H), 7.84 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.53 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.42 (m, 2H), 6.55 (s, 2H), 5.35 (s, 2H)
7		フマル酸	橙色結晶 156-159°C アセトニトリル	m/z 220 = (M+H) ⁺ C ₁₁ H ₁₀ ClN ₃	8.43 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.16 (d, J=6.7Hz, 1H), 7.86 (dd, J=6.7, 8.6Hz, 1H), 7.75 (dd, J=2.4, 8.3Hz, 1H), 7.56 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.21 (d, J=8.6Hz, 1H), 6.90 (dd, J=6.8, 8.6Hz, 1H), 6.42 (s, 2H), 5.56 (s, 2H)
8		フマル酸	乳白色結晶 166-167°C アセトニトリル	m/z 226 = (M+H) ⁺ C ₉ H ₈ ClN ₃ S	8.40 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.79 (dd, J=2.5, 8.2Hz, 1H), 7.52 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.09 (d, J=4.8Hz, 1H), 6.55 (s, 2H), 6.33 (d, J=4.8Hz, 1H), 5.01 (s, 2H)
9		フマル酸	淡黄色結晶 168-169°C アセトン	m/z 209 = (M+H) ⁺ C ₉ H ₉ ClN ₄	8.35 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.69 (dd, J=2.5, 8.3Hz, 1H), 7.53 (d, J=8.3Hz, 1H), 6.94 (br, 2H), 6.83 (d, J=1.8Hz, 1H), 6.68 (d, J=1.8Hz, 1H), 6.54 (s, 2H), 5.06 (s, 2H)
10		フマル酸	乳白色結晶 155-158°C アセトニトリル	m/z 221 = (M+H) ⁺ C ₁₀ H ₉ ClN ₄	8.70 (dd, J=2.1, 4.1Hz, 1H), 8.50 (dd, J=2.1, 6.5Hz, 1H), 8.49 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.86 (dd, J=2.4, 8.3Hz, 1H), 7.56 (d, J=8.3Hz, 1H), 6.88 (dd, J=4.1, 6.5Hz, 1H), 6.47 (s, 2H), 5.42 (s, 2H)

【0113】

【表 3】

化合物 番号	化学構造	塩	性状 融点(°C) 結晶化溶媒	質量分析 実測値 分子式	¹ H-NMR(DMSO-d ₆)
11		アセトニトリル エタノール	149-152°C アセトニトリル - エタノール	m/z 270 = (M+H) ⁺ C ₉ H ₉ BrN ₂ S	8.38 (s, 1H), 7.68 (m, 2H), 7.11 (br, 1H), 6.55 (s, 2H), 6.36 (br, 1H), 5.00 (s, 2H)
12		アセトニトリル	無色結晶 153-155°C	m/z 210 = (M+H) ⁺ C ₉ H ₉ FN ₂ S	8.25 (s, 1H), 7.95 (m, 1H), 7.19 (dd, J=2.7, 8.4Hz, 1H), 7.10 (br, 1H), 6.55 (s, 2H), 6.40 (br, 1H), 5.04 (s, 2H)
13		アセトニトリル	無色結晶 145-149°C	m/z 211 = (M+H) ⁺ C ₉ H ₁₁ ClN ₄	8.40 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.82 (dd, J=2.5, 8.2Hz, 1H), 7.56 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.50 (s, 2H), 4.57 (s, 2H), 3.52 (m, 4H)
14		アセトニトリル	無色結晶 142-145°C	m/z 210 = (M+H) ⁺ C ₁₀ H ₁₂ ClN ₃	8.43 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.86 (dd, J=2.5, 8.2Hz, 1H), 7.56 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.41 (s, 2H), 4.80 (s, 2H), 3.56 (t, J=7.1Hz, 2H), 2.91 (t, J=8.0Hz, 2H), 2.02 (m, 2H)
15		アセトニトリル	無色結晶 163-164°C	m/z 224 = (M+H) ⁺ C ₁₁ H ₁₄ ClN ₃	8.37 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.80 (dd, J=2.5, 8.4Hz, 1H), 7.57 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.34 (s, 2H), 4.73 (s, 2H), 3.38 (t, J=6.0Hz, 2H), 2.68 (t, J=6.3Hz, 2H), 1.76 (m, 4H)

【0114】

【表 4】

化合物 番号	化学構造	塩	性状 融点(°C) 結晶化溶媒	質量分析 実測値 分子式	¹ H-NMR(DMSO-d ₆)
16		フマル酸	無色結晶 126-127°C アセトン	m/z 226 = (M+H) ⁺ C ₁₀ H ₁₂ ClN ₃ O	8.42 (d, J=1.7Hz, 1H), 7.86 (dd, J=1.7, 8.2Hz, 1H), 7.55 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.39 (s, 2H), 4.69 (s, 2H), 4.39 (t, J=5.3Hz, 2H), 3.35 (t, J=6.1Hz, 2H), 2.08 (m, 2H)
17		フマル酸	無色結晶 122-124°C アセトン	m/z 242 = (M+H) ⁺ C ₁₀ H ₁₂ ClN ₃ S	8.39 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.86 (dd, J=2.3, 8.2Hz, 1H), 7.50 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.58 (s, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.16 (t, J=7.1Hz, 2H), 2.69 (t, J=6.8Hz, 2H), 1.92 (m, 2H)
18		フマル酸 (1/2分子)	無色結晶 182-184°C アセトン	m/z 224 = (M+H) ⁺ C ₁₀ H ₁₀ FN ₃ S	8.14 (s, 1H), 7.85 (m, 1H), 7.17 (dd, J=2.7, 8.3Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.92 (s, 1H), 5.02 (s, 2H), 2.03 (s, 3H)
19		フマル酸	無色結晶 187-188°C アセトン	m/z 284 = (M+H) ⁺ C ₁₀ H ₁₀ BrN ₃ S	8.29 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.64 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.57 (dd, J=2.3, 8.2Hz, 1H), 6.57 (s, 2H), 5.97 (s, 1H), 5.02 (s, 2H), 2.03 (s, 3H)
20		フマル酸	乳白色結晶 150-153°C アセトニトリル	m/z 254 = (M+H) ⁺ C ₁₁ H ₁₂ ClN ₃ S	8.30 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.66 (dd, J=2.4, 8.2Hz, 1H), 7.51 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.53 (s, 2H), 5.14 (s, 2H), 2.07 (s, 3H), 1.98 (s, 3H)

【0115】

【表 5】

化合物番号	化学構造	塩	性状 融点(°C) 結晶化溶媒	質量分析 実測値 分子式	¹ H-NMR(DMSO-d ₆)
26		フマル酸	乳白色結晶 157-158°C アセトン	m/z 186 = (M+H) ⁺ C ₁₁ H ₁₁ N ₃	8.58 (d, J=1.6Hz, 1H), 8.56 (dd, J=1.6, 4.4Hz, 1H), 8.20 (d, J=5.8Hz, 1H), 7.92 (m, 1H), 7.63 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.44 (dd, J=4.4, 8.0Hz, 1H), 7.15 (d, J=8.7Hz, 1H), 6.96 (m, 1H), 6.51 (s, 2H), 5.52 (s, 2H)
27		塩酸 (2分子)	無色結晶 141-153°C アセトン	m/z 242 = (M+H) ⁺ C ₁₀ H ₁₂ ClN ₃ S	10.20 (s, 1H), 9.94 (s, 1H), 8.44 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.86 (dd, J=2.4, 8.2Hz, 1H), 7.57 (d, J=8.2Hz, 1H), 5.13 (d, J=16.1Hz, 1H), 4.73 (d, J=16.1Hz, 1H), 4.30 (m, 1H), 3.71 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 1.29 (d, J=6.3Hz, 3H)
28		フマル酸	無色結晶 111-113°C アセトン	m/z 212 = (M+H) ⁺ C ₉ H ₁₀ ClN ₂ O	8.45 (s, 1H), 7.99 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.57 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.49 (s, 2H), 4.65 (s, 2H), 4.53 (t, J=8.1Hz, 2H), 3.61 (t, J=8.1Hz, 2H)
29		塩酸 (2分子)	無色結晶 170-173°C アセトン	m/z 225 = (M+H) ⁺ C ₁₀ H ₁₃ ClN ₄	8.36 (s, 1H), 7.95 (br, 1H), 7.78 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.56 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.40 (br, 2H), 4.64 (s, 2H), 3.24 (m, 4H), 1.89 (m, 2H)
30		フマル酸	無色結晶 188-190°C アセトン	m/z 284 = (M+H) ⁺ C ₁₀ H ₁₀ BrN ₃ S	8.63 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 6.57 (s, 2H), 5.99 (s, 1H), 5.04 (s, 2H), 2.03 (s, 3H)

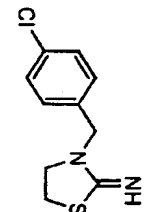
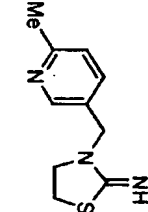
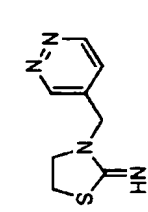
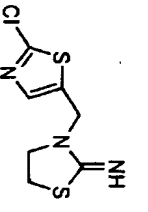
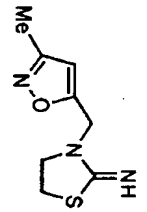
【0116】

【表 6】

化合物番号	化学構造	塩	性状 融点(°C) 結晶化溶媒	質量分析 実測値 分子式	¹ H-NMR(DMSO-d ₆)
26		フマル酸	157-158°C アセトン	m/z 186 = (M+H) ⁺ C ₁₁ H ₁₁ N ₃	8.58 (d, J=1.6Hz, 1H), 8.56 (dd, J=1.6, 4.4Hz, 1H), 8.20 (d, J=5.8Hz, 1H), 7.92 (m, 1H), 7.63 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.44 (dd, J=4.4, 8.0Hz, 1H), 7.15 (d, J=8.7Hz, 1H), 6.96 (m, 1H), 6.51 (s, 2H), 5.52 (s, 2H)
27		塩酸 (2分子)	無色結晶 141-153°C アセトン	m/z 242 = (M+H) ⁺ C ₁₀ H ₁₂ ClN ₃ S	10.20 (s, 1H), 9.94 (s, 1H), 8.44 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.86 (dd, J=2.4, 8.2Hz, 1H), 7.57 (d, J=8.2Hz, 1H), 5.13 (d, J=16.1Hz, 1H), 4.73 (d, J=16.1Hz, 1H), 4.30 (m, 1H), 3.71 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 1.29 (d, J=6.3Hz, 3H)
28		フマル酸	111-113°C アセトン	m/z 212 = (M+H) ⁺ C ₉ H ₁₀ ClN ₃ O	8.45 (s, 1H), 7.99 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.57 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.49 (s, 2H), 4.65 (s, 2H), 4.53 (t, J=8.1Hz, 2H), 3.61 (t, J=8.1Hz, 2H)
29		塩酸 (2分子)	無色結晶 170-173°C アセトン	m/z 225 = (M+H) ⁺ C ₁₀ H ₁₃ ClN ₄	8.36 (s, 1H), 7.95 (br, 1H), 7.78 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.56 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.40 (br, 2H), 4.64 (s, 2H), 3.24 (m, 4H), 1.89 (m, 2H)
30		フマル酸	無色結晶 188-190°C アセトン	m/z 284 = (M+H) ⁺ C ₁₀ H ₁₀ BrN ₃ S	8.63 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 6.57 (s, 2H), 5.99 (s, 1H), 5.04 (s, 2H), 2.03 (s, 3H)

【0117】

【表 7】

化合物 番号	化学構造	塩	性状 融点(°C) 結晶化溶媒	質量分析 実測値 分子式	¹ H-NMR(DMSO-d ₆)
31		フマル酸	無色結晶 192-195°C アセトニトリル	m/z 227 = (M+H) ⁺ C ₁₀ H ₁₁ ClN ₂ S	7.44 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.34 (d, J=8.5Hz, 2H), 6.52 (s, 2H), 4.64 (s, 2H), 3.66 (t, J=7.2Hz, 2H), 3.31 (t, J=7.2Hz, 2H)
32		フマル酸	無色結晶 158-160°C アセトン	m/z 208 = (M+H) ⁺ C ₁₀ H ₁₃ N ₂ S	8.36 (s, 1H), 7.57 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.20 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.49 (s, 2H), 4.53 (s, 2H), 3.57 (t, J=7.0Hz, 2H), 3.22 (t, J=7.0Hz, 2H), 2.41 (s, 3H)
33		フマル酸	淡褐色結晶 149-152°C アセトン	m/z 195 = (M+H) ⁺ C ₈ H ₁₀ N ₄ S	9.19 (d, J=2.9Hz, 1H), 9.18 (s, 1H), 7.57 (d, J=2.9Hz, 1H), 6.54 (s, 2H), 4.65 (s, 2H), 3.68 (t, J=6.9Hz, 2H), 3.32 (t, J=6.9Hz, 2H)
34		フマル酸	無色結晶 157-159°C アセトン	m/z 234 = (M+H) ⁺ C ₇ H ₈ ClN ₂ S ₂	7.65 (s, 1H), 6.60 (s, 2H), 4.67 (s, 2H), 3.53 (t, J=6.8Hz, 2H), 3.21 (t, J=6.8Hz, 2H)
35		フマル酸	無色結晶 145-146°C アセトン	m/z 198 = (M+H) ⁺ C ₈ H ₁₁ N ₃ OS	6.59 (s, 2H), 6.29 (s, 1H), 4.68 (s, 2H), 3.66 (t, J=7.0Hz, 2H), 3.27 (t, J=7.0Hz, 2H), 2.22 (s, 3H)

【 0 1 1 8 】

【表 8】

化合物番号	化学構造	塩	性状 融点(°C) 結晶化溶媒	質量分析 実測値 分子式	¹ H-NMR(DMSO-d ₆)
36		塩酸 (2分子)	無色結晶 198-206°C アセトン	m/z 210 = (M+H) ⁺ C ₉ H ₁₁ N ₂ OS	10.03 (s, 2H), 6.75 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 5.52 (s, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.23 (s, 3H)
37		フマル酸 (1/2分子)	無色結晶 165-167°C アセトン	m/z 246 = (M+H) ⁺ C ₈ H ₈ ClN ₃ S ₂	7.71 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 5.76 (s, 1H), 4.99 (s, 2H), 2.10 (s, 3H)
38		フマル酸	無色結晶 187-188°C アセトン	m/z 274 = (M+H) ⁺ C ₁₀ H ₆ Cl ₂ N ₃ S	8.27 (d, J=1.9Hz, 1H), 7.96 (d, J=1.9Hz, 1H), 6.57 (s, 2H), 5.91 (s, 1H), 5.00 (s, 2H), 2.03 (s, 3H)
39		フマル酸	淡黄色結晶 155-159°C アセトン	m/z 220 = (M+H) ⁺ C ₁₁ H ₁₃ N ₃ S	8.33 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.48 (dd, J=2.0, 8.0Hz, 1H), 7.23 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.54 (s, 2H), 6.07 (s, 1H), 5.04 (s, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.03 (s, 3H)
40		フマル酸	淡褐色結晶 161-163°C アセトン	m/z 302 = (M+H) ⁺ C ₁₅ H ₁₂ ClN ₃ S	8.46 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.86 (dd, J=2.4, 8.2Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.52 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.35 (m, 4H), 7.23 (t, J=6.8Hz, 1H), 6.61 (s, 2H), 4.98 (s, 2H)

【0119】

[0120]

化合物番号	化学構造	塩	性状 融点(°C) 結晶化溶媒	質量分析 実測値 分子式	¹ H-NMR(DMSO-d ₆)
41		フマル酸	淡褐色結晶 168-172°C アセトニトリル	m/z 302 = (M+H) ⁺ C ₁₅ H ₁₂ ClN ₃ S	7.94 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.44 (m, 5H), 7.29 (m, 2H), 6.60 (s, 2H), 6.27 (s, 1H), 4.93 (s, 2H)
42		フマル酸	無色結晶 193-197°C アセトニトリル	m/z 336 = (M+H) ⁺ C ₁₆ H ₁₁ Cl ₂ N ₃ S	7.98 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.48 (d+m, J=8.5Hz, 3H), 7.42 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.32 (d, J=8.5Hz, 2H), 6.60 (s, 2H), 6.28 (s, 1H), 4.91 (s, 2H)
43		塩酸 (2分子)	無色結晶 199-201°C アセトン	m/z 304 = (M+H) ⁺ C ₁₅ H ₁₄ ClN ₃ S	10.22 (br, 1H), 10.11 (br, 1H), 8.48 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.91 (dd, J=2.2Hz, 8.2Hz, 1H), 7.58 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.33-7.41 (m, 5H), 5.29-5.33 (m, 1H), 4.90-4.99 (m, 2H), 4.31-4.36 (m, 1H), 4.04-4.08 (m, 1H)
44		塩酸	淡褐色結晶 >280°C 2-フロバノール	m/z 297 = (M+H) ⁺ C ₁₆ H ₁₃ ClN ₄	9.7 (br, 2H), 8.60 (d, J=2.2Hz, 1H), 8.44 (d, J=9.5Hz, 1H), 7.98 (dd, J=2.2, 8.3Hz, 1H), 7.93 (m, 2H), 7.82 (d, J=9.5Hz, 1H), 7.58 (m, 4H), 5.72 (s, 2H)
45		塩酸	淡褐色結晶 >275°C 2-フロバノール	m/z 263 = (M+H) ⁺ C ₁₆ H ₁₄ N ₄	9.8 (br, 2H), 8.75 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.59 (dd, J=1.4, 4.8Hz, 1H), 8.46 (d, J=9.6Hz, 1H), 7.94 (m, 2H), 7.90 (m, 1H), 7.84 (d, J=9.6Hz, 1H), 7.56 (m, 3H), 7.45 (dd, J=4.8, 7.8Hz, 1H), 5.73 (s, 2H)

【表9】

【表 10】

化合物番号	化学構造	塩	性状 融点(°C) 結晶化溶媒	質量分析 実測値 分子式	¹ H-NMR(DMSO-d ₆)
46		フマル酸	乳白色結晶 153-157°C アセトン	m/z 297 = (M+H) ⁺ C ₁₈ H ₁₃ ClN ₄	9.06 (d, J=2.1Hz, 1H), 8.89 (d, J=1.7Hz, 1H), 8.55 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.94 (m, 2H), 7.70 (d, J=7.5Hz, 2H), 7.52 (m, 2H), 7.42 (d, J=7.1Hz, 1H), 6.48 (s, 2H), 5.43 (s, 2H)
47		臭化水素酸	淡黄色結晶 236-237°C アセトニトリル	m/z 265 = (M+H) ⁺ C ₁₁ H ₈ ClN ₄ O ₂	9.56 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.56 (dd, J=2.4, 9.8Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.84 (dd, J=2.2, 8.3Hz, 1H), 7.58 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.23 (dd, J=5.7, 9.8Hz, 1H), 5.66 (s, 2H)
48		フマル酸	無色結晶 155-157°C アセトン	m/z 200 = (M+H) ⁺ C ₁₂ H ₁₅ N ₃	9.94 (br, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.09 (d, J=6.6Hz, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.56 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.28 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.13 (d, J=8.9Hz, 1H), 6.81 (m, 1H), 6.34 (s, 2H), 5.45 (s, 2H), 2.45 (s, 3H)

【0121】

実験例 1 : $\alpha 4 \beta 2$ サブタイプニコチン性アセチルコリン受容体に対する結合試験

本発明化合物の $\alpha 4 \beta 2$ サブタイプニコチン性アセチルコリン受容体に対する親和性は、下記の方法で測定した。これは Pabreza L.A., Dhawan S. & Kellar K. J., Mol. Pharm., 39, 9-12 (1990) および Anderson D. J. & Arneric S. P., Eur. J. Pharm., 253, 261-267 (1994) の方法の変法である。

【0122】

(1) $\alpha 4 \beta 2$ サブタイプニコチン性アセチルコリン受容体を含む膜標品の調製

動物は日本チャールズリバー (Charles River Japan) から入手したフィッシャー 344 (Fischer-344) 系雄性ラット (体重 200-240 g、9 週令) を、室温 ($23 \pm 1^\circ\text{C}$) および湿度 ($55 \pm 5\%$) をコントロールした飼育室にて 1~4 週間飼育した。ラットは、12 時間の明暗サイクル (午前 7 時から午後 7 時までの明期間) 環境下にて、ステンレス製ケージを用いグループ (1 ケージあたり 3-4 匹) で飼育し、ラット用飼料および水は任意に与えた。

【0123】

$\alpha 4 \beta 2$ サブタイプニコチン性アセチルコリン受容体を含む膜標品の調製は、以下のように行った。すなわち、ラットを断頭により屠殺した直後に全脳を摘出し、氷冷した生理食塩水ですすいだ後、液体窒素により凍結させ -80°C で保存した。凍結保存した脳を解凍して、氷冷した 10 容量の緩衝液 ($50 \text{ mM Tris} \cdot \text{HCl}$, 120 mM NaCl , 5 mM KCl , 1 mM MgCl_2 , 2 mM CaCl_2 , $\text{pH } 7.4$, 4°C) 中でホモジナイザ (HG30、日立工機製) で 30 秒間ホモジナイズし、ホモジネートを遠心分離により沈降させた (10 分; $1000 \times G$; 4°C)。上清を採集した後、沈渣に緩衝液を加え当初の半量とし、再度同条件でホモジナイズ、遠心分離を行った。2 回分の上清を合わせさらに遠心分離した (20 分; $40000 \times G$; 4°C)。沈渣を緩衝液に懸濁し受容体結合実験に用いた。

【0124】

(2) $\alpha 4 \beta 2$ サブタイプニコチン性アセチルコリン受容体結合実験

受容体結合実験は以下のように行った。すなわち、最終容量 $200 \mu\text{l}$ に被験

化合物および [^3H] -サイチシン (Cytisine) (2 nM) を含む試験管に膜標品 (400-600 μg の蛋白質を含む) を添加した。試料を氷冷した水浴中で75分間インキュベーションした。真空下でブランデル (Brandel) マルチマニホールド組織採集装置を用いて、0.5% ポリエチレンイミンにあらかじめ浸漬したワットマン (Whatman) GF/B フィルターにより濾過した。緩衝液 (3 \times 1 ml) でフィルターを洗浄した。フィルターは3 ml のクリアソル I (ナカライテスク製) 中で計数した。非特異的結合は10 μM (-) -ニコチン存在下で測定した。

【0125】

実験結果の解析はアキュフィットコンペティションプログラム (Accufit Competition Program = ベックマン (Beckman) 製) によって行った。

【0126】

実験例 2 : $\alpha 1 \beta 1 \gamma \delta$ サブタイプニコチン性アセチルコリン受容体に対する結合試験

本発明化合物の $\alpha 1 \beta 1 \gamma \delta$ サブタイプニコチン性アセチルコリン受容体に対する親和性は、下記の方法で測定される。これは Garcha H. S., Thomas P., Spivak C. E., Wonnacott S. & Stoleran I. P., *Psychopharmacology*, 110, 347-354 (1993) の方法の変法である。

【0127】

(1) $\alpha 1 \beta 1 \gamma \delta$ サブタイプニコチン性アセチルコリン受容体の調製

動物は前記の実験例 1 と同様の動物を用いた。

$\alpha 1 \beta 1 \gamma \delta$ サブタイプニコチン性アセチルコリン受容体の抽出は、以下のように行った。ラットを断頭により屠殺した直後に後肢筋肉を摘出し、氷冷した生理食塩水ですすいだ後、液体窒素により凍結させ -80 $^{\circ}\text{C}$ で保存した。凍結保存した後肢筋肉を解凍して、氷冷した緩衝液 (2.5 mM リン酸ナトリウムバッファー (pH 7.2), 90 mM NaCl, 2 mM KCl, 1 mM EDTA, 2 mM benzamidine, 0.1 mM benzethonium chloride, 0.1 mM PMSF, 0.01% sodium azide) を、組織が40% (w/v) となるように加え、ウェアリングブレンダー (Waring blender; 34BL97, WARING PRODUCTS DIVI

SION DYNAMICS CORPORATION OF AMERICA) で 60 秒間ホモジナイズし、ホモジネートを遠心分離により沈降させた (60 分; 20000×G; 4℃)。上清を除き、沈渣に緩衝液を湿重量 1 g に対し 1.5 ml 加え、再度同条件でホモジナイズを行った。ホモジネートに Triton X100 (2%, w/v) を加え 4℃ で 3 時間攪拌し、遠心分離により沈降させた (60 分, 100000×G; 4℃)。上清を筋肉抽出物として 4℃ で保存し、4 週間以内に受容体結合実験に用いた。

【0128】

(2) $\alpha 1 \beta 1 \gamma \delta$ サブタイプニコチン性アセチルコリン受容体結合実験

受容体結合実験は以下のように行った。被験化合物を含む試験管に筋肉抽出物 (600-900 μ g の蛋白質を含む) を加え 37℃ で 15 分間インキュベーションした。 [3 H] - α -ブングアロトキシシン (α -Bgt) (1 nM) を加え、さらに 2 時間インキュベーションした。真空下でブランデル (Brandel) マルチマニホールド組織採集装置を用いて、0.5% ポリエチレンイミンにあらかじめ浸漬したワットマン (Whatman) GF/B フィルターにより濾過した。洗浄液 (10 mM KH_2PO_4 , 150 mM NaCl, pH 7.2, 室温) (5×1 ml) でフィルターを洗浄した。フィルターは 3 ml のクリアソル I (ナカライテスク製) 中で計数した。非特異的結合は 1 μ M α -Bgt 存在下で測定した。 α -Bgt (標識、非標識共に) を含む溶液は 0.25% BSA を含む緩衝液を用いて調整した。受容体結合実験では、BSA の最終濃度が 0.05% となるように 0.25% BSA を含む緩衝液を適宜添加した。

実験結果の解析は前記の実験例 1 と同様の方法で行った。

【0129】

本発明化合物、および参考化合物である (-) -ニコチンの受容体結合試験結果を下記表 11~12 に示した。

【0130】

【表 11】

化合物番号	受容体親和性 K_i	
	$\alpha 4 \beta 2$	$\alpha 1 \beta 1 \gamma \delta^{*1}$
1	4.84 nM	4.9 μ M
2	3.5 nM	12.8 μ M
3	5.8 nM	(69%, 28%)
4	7.5 nM	(6%, 1%)
5	2.2 nM	7.65 μ M
6	15 nM	(44%, 15%)
7	3.1 nM	71.2 μ M
8	0.5 nM	10.2 μ M
9	22.2 nM	(86%, 49%)
10	8.7 nM	347 μ M
11	0.63 nM	(13%, 5%)
12	1.89 nM	(20%, -2%)
13	4.6 nM	(26%, 8%)
14	1.9 nM	(14%, 0%)
15	4.8 nM	(21%, 4%)
16	0.65 nM	(14%, -2%)
17	520 nM	測定せず
18	10.8 nM	5.8 μ M
19	10.5 nM	11.7 μ M
20	7.56 nM	(96%, 45%)
21	21.7 nM	(57%, 19%)
22	33.7 nM	(75%, 28%)
23	221 nM	測定せず
24	48.6 nM	測定せず
ニコチン	1.6 nM	182 μ M

*1: 括弧内に示した数字は、化合物 100 μ M と、1000 μ M での [3 H]- α -Bgt 結合率を、コントロール%で示した。

【0131】

【表 12】

化合物番号	受容体親和性 K_i	
	$\alpha 4 \beta 2$	$\alpha 1 \beta 1 \gamma \delta^{*1}$
25	171 nM	(90%, 58%)
26	28.2 nM	41.6 μ M
27	53.1 nM	16.3 μ M
28	2.77 nM	39.8 μ M
29	0.25 nM	7.02 μ M
30	26.7 nM	22.5 μ M
31	93 nM	測定せず
32	10 nM	14.6 μ M
33	32 nM	(15%, 1%)
34	4.9 nM	(14%, -1%)
35	41 nM	(12%, -3%)
36	263 nM	(10%, 2%)
37	16.4 nM	22.9 μ M
38	10.6 nM	65.2 μ M
39	30.5 nM	10.8 μ M
40	355 nM	測定せず
41	32 nM	測定せず
42	290 nM	測定せず
43	37.1 nM	19.9 μ M
44	64 nM	(80%, 26%)
45	143 nM	測定せず
46	273 nM	測定せず
47	227 nM	測定せず
48	47.9 nM	56.3 μ M
ニコチン	1.6 nM	182 μ M

*1: 括弧内に示した数字は、化合物 100 μ M と、1000 μ M での [3 H]- α -Bgt 結合率を、コントロール%で示した。

【0132】

実験例 3: 大脳皮質脳血流量 (CBF) および末梢血圧 (BP) に対する作用
本発明化合物の大脳皮質脳血流量 (CBF) および末梢血圧 (BP) に対する作用は、下記の方法で測定される。これは Stern M. D., Nature, 254, 56-58(1975) および Biesold D. et al., Neurosci. Lett., 98, 39-44(1989) の方法に準じたものである。

【0133】

動物は日本チャールズリバー (Charles River Japan) から入手したフィッシャー 344 (Fischer-344) 系雄性ラット (体重 200-250 g、10~11 週令) を、前記の実験例 1 と同様の条件で飼育した。

【0134】

大脳皮質脳血流量 (CBF) は、ラットをウレタン (1.0-1.2 g/kg、腹腔内投与) 麻酔後、脳定位固定装置 (Kopf stereotaxic frame) に固定し、頭皮を剥離後、ブレグマを基準に後方約 3 mm の位置に直径約 4 mm の骨窓を開け、硬膜上よりレーザードップラー式血流量測定用プローブ (外径 1 mm) (ALF-2100、アドバンス製) を介して CBF を測定した。ラットの体温は、体温コントローラー (CMA/150、カーネギーメディシン製) を用いて 37.5℃ に維持した。また、末梢血圧 (BP) は、同一ラットの大腿動脈にポリエチレンチューブ (PE50) を挿入し、血圧トランスデューサー (AP601G、日本光電製) を介して測定した。

【0135】

なお、化合物は生理的食塩液に溶解し (不溶の場合は、0.5% ヒドロキシプロピルセルロース-生理食塩水に用時懸濁)、CBF および BP が安定した後に皮下投与した。測定結果は、化合物投与前値を 100% として変化率 (%) で表わした。

【0136】

本発明化合物、および参考化合物である (-)-ニコチンの薬理作用試験結果を下記表 13 に示した。

【0137】

【表 13】

化合物番号	脳血流量増加試験		
	CBF増加率(%)	BP変動率(%)	用量 (mg/kg : 皮下)
2	234	NE	1.0
5	189	NE	0.2
6	191	NE	1.0
7	211	NE	1.0
8	212	NE	0.2
9	215	97	5.0
10	194	NE	1.0
20	219	NE	0.2
21	202	109	0.2
22	188	NE	1.0
24	195	NE	5.0
26	221	NE	1.0
32	228	NE	1.0
38	229	NE	0.2
44	231	NE	5.0
48	219	NE	0.2
ニコチン	287	146	1.0

注：NE=BPに変動を与えず。

【0138】

以下に本発明化合物またはその薬理的に許容される塩の、具体的な製剤例を示す。

【0139】

製剤例 1 (錠剤)

化合物 21	25 g
乳糖	130 g
結晶セルロース	20 g
とうもろこし澱粉	20 g
3%ヒドロキシプロピルメチルセルロース水溶液	100 ml
ステアリン酸マグネシウム	2 g

化合物 21、乳糖、結晶セルロースおよびとうもろこし澱粉を、60メッシュふるいで篩過し、均一に混合したのち、練合機にいれ、3%ヒドロキシプロピル

メチルセルロース水溶液を注加して練合した。次いで、16メッシュのふるいで篩過造粒し、50℃で送風乾燥した。乾燥後16メッシュのふるいを通して整粒を行い、ステアリン酸マグネシウムを混合し、打錠機で直径8mm、重量200mgの錠剤を得た。

【0140】

製剤例2 (カプセル剤)

化合物9	25.0g
乳糖	125.0g
コーンスターチ	48.5g
ステアリン酸マグネシウム	1.5g

上記成分を細かく粉末にし、均一な混合物となるよう十分に攪拌したのち、これを200mgずつゼラチンカプセルに充填し、カプセル剤を得た。

【0141】

製剤例3 (注射剤)

1バイアル中に、化合物44の塩酸塩の250mgを、粉末のまま充填する。用時、注射用蒸留水約4~5mlを添加して注射剤とする。

【0142】

【発明の効果】

本発明に係る化合物は、中枢神経系のニコチン性アセチルコリン $\alpha 4 \beta 2$ 受容体に対する結合能が高く、受容体に対するアゴニストまたはモジュレーターとして、ニコチン性アセチルコリン $\alpha 4 \beta 2$ 受容体を活性化することができるため、ニコチン性アセチルコリン $\alpha 4 \beta 2$ 受容体を活性化することによって予防または治療が可能と考えられる疾患に対し有効である。

【0143】

特に本発明のニコチン性アセチルコリン $\alpha 4 \beta 2$ 受容体の活性化剤は、具体的には、痴呆、老年痴呆、初老期痴呆、アルツハイマー (Alzheimer) 病、パーキンソン (Parkinson) 病、脳血管性痴呆、エイズ関連痴呆、ダウン症における痴呆、またツレット (Tourette) 症候群、脳梗塞慢性期の神経症状、頭部外傷による脳機能障害、不安、精神分裂病、うつ病、ハンチントン病、疼痛等に対する予

防薬および治療薬として有用である。

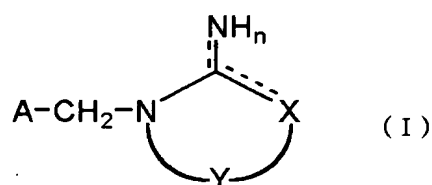
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 ニコチン性アセチルコリン $\alpha 4 \beta 2$ 受容体に親和性を示し、活性化することにより脳血流量を増加させ、脳循環疾患の予防または治療等の効果を発揮する、ニコチン性アセチルコリン $\alpha 4 \beta 2$ 受容体の活性化作用を有する複素環化合物の提供。

【解決手段】 次式 (I) :

【化 1】



(式中、Aは、置換されていてもよいアリール基または置換されていてもよい複素環基を表わし、Xは酸素原子、硫黄原子、炭素原子または窒素原子を表わし、点線は結合の存在あるいは非存在を表わし、nは1または2の整数を表わし、Yはアルキレン等を表わす。) で表わされる化合物またはその薬理的に許容される塩を有効成分とするニコチン性アセチルコリン $\alpha 4 \beta 2$ 受容体の活性化剤、それを含有する医薬である。

【選択図】 なし

認定・付加情報

特許出願の番号	平成11年 特許願 第057993号
受付番号	59900199731
書類名	特許願
担当官	第六担当上席 0095
作成日	平成11年 3月10日

<認定情報・付加情報>

【提出日】 平成11年 3月 5日

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [000001904]

1. 変更年月日 1990年 8月13日
[変更理由] 新規登録
住 所 大阪府大阪市北区堂島浜2丁目1番40号
氏 名 サントリー株式会社

DECLARATION

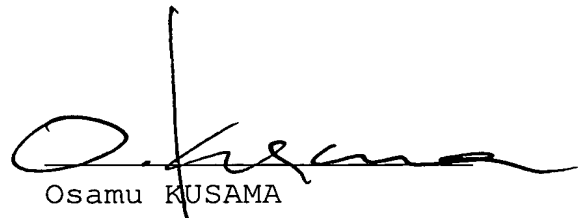
In the matter of an Application for Letters Patent by
SUNTORY LIMITED,

I, Osamu KUSAMA, Patent Attorney, whose full post office
address is 7th Floor, Iwata Bldg., 5-12, Iidabashi 4-chome,
Chiyoda-ku, Tokyo 102-0072, Japan, do solemnly and sincerely
declare as follows:

1. I am well acquainted with Japanese and English language.
2. The following is the true translation into English
language of the Japanese patent application No. JP11-57993
filled by SUNTORY LIMITED with the Receiving Office / The
Japanese Patent Office on March 5, 1999 in respect of an
Application for Letters Patent.

And I make this solemn declaration conscientiously
believing the same to be true.

Declared at Tokyo, Japan
This 27th day of May, 2003.


Osamu KUSAMA
KUSAMA PATENT OFFICE

(Translation)

**PATENT OFFICE
JAPANESE GOVERNMENT**

5

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this office.

Date of Application: March 5, 1999

10

Application Number: Heisei 11 Patent Application No.
057993

Applicant(s): SUNTORY LIMITED

15

20

May 13, 2003

Shinichiro Ota
Commissioner, Patent Office

25

Application Certified No.: Appln. Cert. Pat. 2003-3036112

Heisei 11 Patent Application No. 057993

[Name of Document] Application for Patent
[Reference No.] SN112
[Addresses] To Commissioner of the Patent Office
[Inventor]
5 [Address] 1-1-1, Wakayamadai, Shimamoto-cho,
Mishima-gun, Osaka, c/o SUNTORY LIMITED
Institute for Bio-Pharma Tech Research
[Name] IMOTO, Masahiro
[Inventor]
10 [Address] 1-1-1, Wakayamadai, Shimamoto-cho,
Mishima-gun, Osaka, c/o SUNTORY LIMITED
Institute for Bio-Pharma Tech Research
[Name] IWANAMI, Tatsuya
[Inventor]
15 [Address] 1-1-1, Wakayamadai, Shimamoto-cho,
Mishima-gun, Osaka, c/o SUNTORY LIMITED
Institute for Bio-Pharma Tech Research
[Name] AKABANE, Minako
[Inventor]
20 [Address] 1-1-1, Wakayamadai, Shimamoto-cho,
Mishima-gun, Osaka, c/o SUNTORY LIMITED
Institute for Bio-Pharma Tech Research
[Name] TANI, Yoshihiro
[Applicant for the Patent]
25 [Identification No.] 000001904
[Name] SUNTORY LIMITED
[Representative]
[Identification No.] 100083301
[Patent Attorney]
30 [Name] Osamu Kusama
[Charge]

Heisei 11 Patent Application No. 057993

[Account Number] 053958

[Total Amount] ¥21,000

[List of the Documents]

[Item] Specification 1

5 [Item] Abstract 1

[General Power of Attorney No.] 9717858

[Proof] requested

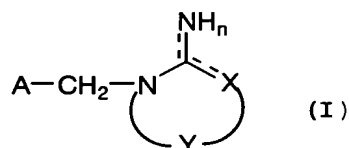
[Name of the Document] DESCRIPTION

[Name of the Invention] HETEROCYCLIC COMPOUNDS HAVING EFFECT OF ACTIVATING $\alpha 4\beta 2$ NICOTINIC ACETYLCHOLINE RECEPTORS

[Claims]

5 **[Claim 1]** 1. Activators for $\alpha 4\beta 2$ nicotinic acetylcholine receptors containing heterocyclic compounds represented by the following formula (I):

[Formula 1]



10 wherein:

A is optionally substituted aryl group; or optionally substituted heterocyclic group;

X is oxygen atom; sulfur atom; carbon atom; or nitrogen atom;

15 dotted line shows either presence or absence of bond;

n is integer of 1 or 2; and

Y is,

[Formula 2]

20 (1) in the case of X is oxygen atom, group -Y-X- is -CH₂-CH₂-O- or -CH₂-CH₂-CH₂-O-;

[Formula 3]

25 (2) in the case of X is sulfur atom, group -Y-X- is -CH(R¹)-CH₂-S-, -C(R²)=C(R³)-S- or -CH₂-CH₂-CH₂-S- (in which, R¹, R² and R³ are hydrogen atom; C₁-C₄ alkyl group; or optionally substituted phenyl group);

[Formula 4]

(3) in the case of X is carbon atom, group -Y-X- is -CH₂-CH₂-CH₂-, -CH=C(R⁴)-C(R⁵)=C(R⁶)-, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, or -N=C(R⁷)-

CH=CH- (in which, R⁴, R⁵, R⁶ and R⁷ are hydrogen atom; C₁-C₄ alkyl group; optionally substituted phenyl group; halogen atom; or nitro group); and,

[Formula 5]

5 (4) in the case of X is nitrogen atom, group -Y-X- is -CH₂-CH₂-NH-, -CH₂-CH₂-CH₂-NH-, -CH=C(R⁸)-N= or -CH=C(R⁹)-CH=N- (in which, R⁸ and R⁹ are hydrogen atom; or optionally substituted phenyl group);
or pharmaceutically acceptable salts thereof as active ingredient.

10 [Claim 2] The activators for $\alpha 4\beta 2$ nicotinic acetylcholine receptors according to claim 1, wherein said activators are agonists or modulators at $\alpha 4\beta 2$ nicotinic acetylcholine receptors.

15 [Claim 3] A therapeutic agent for preventing or treating cerebral circulation diseases comprising the activator for $\alpha 4\beta 2$ nicotinic acetylcholine receptors claimed in claim 1 or 2.

20 [Claim 4] A therapeutic agent for preventing or treating circulation disease claimed in claim 3, wherein its characteristic is to increase cerebral blood flow.

[Claim 5] A therapeutic agent for preventing or treating neurodegenerative disease, dementia, motor ataxia, and neuropathy and mental disease comprising the activator for $\alpha 4\beta 2$ nicotinic acetylcholine receptors claimed in claim 1 or 2.

25 [Claim 6] The therapeutic agent according to claim 5, wherein said neurodegenerative disease is Alzheimer's disease or Parkinson's disease, said dementia is cerebrovascular dementia, said motor ataxia is Tourette's syndrome, and said neuropathy and mental disease is neurosis during chronic cerebral infarction
30 stage, anxiety or schizophrenia.

[Claim 7] A medicament for improving the cerebral

metabolism, neurotransmission functional disorder and memory disorder, for protecting brain, or having analgesic effect, which comprises the activator for $\alpha 4\beta 2$ nicotinic acetylcholine receptors claimed in claim 1 or 2.

5 [Claim 8] A medicament for preventing or treating inflammatory intestinal diseases comprising the activator for $\alpha 4\beta 2$ nicotinic acetylcholine receptors claimed in claim 1 or 2.

 [Claim 9] The use of the compounds represented by the formula one claimed in claim 1 or pharmaceutically acceptable
10 salts thereof as the activators for $\alpha 4\beta 2$ nicotinic acetylcholine receptors.

 [Claim 10] The following compounds represented by the formula (I) of claim 1 or pharmaceutically acceptable salts thereof;

15 1-(6-chloro-3-pyridyl)methyl-2-iminoimidazolidine;
1-(6-chloro-3-pyridyl)methyl-2-iminopyrrolidine;
1-(6-chloro-3-pyridyl)methyl-2-iminopiperidine;
3-(6-chloro-3-pyridyl)methyl-2-imino-3,4,5,6-tetrahydro-
2H-1,3-oxazine;
20 3-(6-chloro-3-pyridyl)methyl-2-imino-3,4,5,6-tetrahydro-
2H-1,3-thiazine;
3-(6-fluoro-3-pyridyl)methyl-2-imino-4-methyl-2,3-
dihydrothiazole;
3-(6-bromo-3-pyridyl)methyl-2-imino-4-methyl-2,3-dihydrothiazole;
25 3-(6-chloro-3-pyridyl)methyl-2-imino-4,5-dimethyl-2,3-
dihydrothiazole;
3-(6-chloro-3-pyridyl)methyl-4-ethyl-2-imino-2,3-dihydrothiazole;
5-chloro-1-(6-chloro-3-pyridyl)methyl-2-imino-1,2-
dihydropyridine;
30 1-(6-chloro-3-pyridyl)methyl-2-imino-3-methyl-1,2-
dihydropyridine;

- 1-(6-chloro-3-pyridyl)methyl-2-imino-5-methyl-1,2-dihydropyridine;
- 1-(6-chloro-3-pyridyl)methyl-2-imino-4-methyl-1,2-dihydropyridine;
- 5 2-imino-1-(3-pyridyl)methyl-1,2-dihydropyridine;
- 3-(6-chloro-3-pyridyl)methyl-2-imino-4-methylthiazolidine;
- 3-(6-chloro-3-pyridyl)methyl-2-iminooxazolidine;
- 1-(6-chloro-3-pyridyl)methyl-2-imino-1,2,3,4,5,6-hexahydropyrimidine;
- 10 3-(5-bromo-3-pyridyl)methyl-2-imino-4-methyl-2,3-dihydrothiazole;
- 3-(4-chlorobenzyl)-2-iminothiazolidine;
- 2-imino-3-(6-methyl-3-pyridyl)methylthiazolidine;
- 2-imino-3-(4-pyridazinyl)methylthiazolidine;
- 15 3-(2-chloro-5-thiazolyl)methyl-2-iminothiazolidine;
- 2-imino-3-(3-methyl-5-isoxazolyl)methylthiazolidine;
- 2-imino-4-methyl-3-(3-methyl-5-isoxazolyl)methyl-2,3-dihydrothiazole;
- 3-(2-chloro-5-thiazolyl)methyl-2-imino-4-methyl-2,3-dihydrothiazole;
- 20 3-(5,6-dichloro-3-pyridyl)methyl-2-imino-4-methyl-2,3-dihydrothiazole;
- 2-imino-4-methyl-3-(6-methyl-3-pyridyl)methyl-2,3-dihydrothiazole;
- 25 3-(6-chloro-3-pyridyl)methyl-2-imino-5-phenyl-2,3-dihydrothiazole;
- 3-(6-chloro-3-pyridyl)methyl-2-imino-4-phenyl-2,3-dihydrothiazole;
- 4-(4-chlorophenyl)-3-(6-chloro-3-pyridyl)methyl-2-imino-2,3-dihydrothiazole;
- 30 3-(6-chloro-3-pyridyl)methyl-2-imino-4-phenylthiazolidine;

- 2-(6-chloro-3-pyridyl)methyl-3-imino-6-phenyl-2,3-dihydropyridazine;
3-imino-6-phenyl-2-(3-pyridyl)methyl-2,3-dihydropyridazine;
1-(6-chloro-3-pyridyl)methyl-2-imino-5-phenyl-1,2-
5 dihydropyrimidine;
1-(6-chloro-3-pyridyl)methyl-2-imino-5-nitro-1,2-dihydropyridine;
2-imino-1-(6-methyl-3-pyridyl)methyl-1,2-dihydropyridine;
2-imino-3-(3-pyridazinyl)methylthiazolidine;
2-amino-1-(2-chloro-5-thiazolyl)methylimidazole;
10 2-amino-1-(6-chloro-3-pyridyl)methyl-4,5-dimethylimidazole;
2-amino-1-(5-pyrimidyl)methylimidazole;
2-amino-1-(6-chloro-3-pyridyl)methyl-4-methylimidazole;
2-amino-1-(5,6-dichloro-3-pyridyl)methylimidazole;
2-amino-1-(3-pyridyl)methylimidazole;
15 2-amino-1-(6-methyl-3-pyridyl)methylimidazole;
3-(4-chlorobenzyl)-2-imino-2,3-dihydrothiazole;
2-amino-1-(4-chlorobenzyl)imidazole;
2-amino-1-(7-aza-3-indolyl)methylimidazole;
3-(3,4-dichlorobenzyl)-2-imino-2,3-dihydrothiazole;
20 2-imino-3-(3-nitrobenzyl)-2,3-dihydrothiazole;
2-imino-3-(4-nitrobenzyl)-2,3-dihydrothiazole;
2-imino-3-(4-methylbenzyl)-2,3-dihydrothiazole;
2-imino-3-(3-trifluoromethylbenzyl)-2,3-dihydrothiazole;
3-(4-cyanobenzyl)-2-imino-2,3-dihydrothiazole;
25 3-(7-aza-3-indolyl)-2-imino-2,3-dihydrothiazole;

[Claim 11] Activators for $\alpha 4\beta 2$ nicotinic acetylcholine receptors containing compound claimed in claim 10 or pharmaceutically acceptable salts thereof as active ingredient.

[Claim 12] The activators for $\alpha 4\beta 2$ nicotinic acetylcholine receptors according to claim 10, wherein said
30 activators are agonists or modulators at $\alpha 4\beta 2$ nicotinic

acetylcholine receptors.

5 [Claim 13] A therapeutic agent for preventing or treating cerebral circulation diseases comprising the activator for $\alpha 4\beta 2$ nicotinic acetylcholine receptors claimed in claim 11 or 12.

[Claim 14] A therapeutic agent for preventing or treating cerebral circulation diseases claimed in claim 13, wherein its characteristic is to increase cerebral blood flow.

10 [Claim 15] A therapeutic agent for preventing or treating neurodegenerative disease, dementia, motor ataxia, and neuropathy and mental disease comprising the activator for $\alpha 4\beta 2$ nicotinic acetylcholine receptors claimed in claim 11 or 12.

[Claim 16] The therapeutic agent according to claim 13, wherein said neurodegenerative disease is Alzheimer's disease or 15 Parkinson's disease, said dementia is cerebrovascular dementia, said motor ataxia is Tourette's syndrome, and said neuropathy and mental disease is neurosis during chronic cerebral infarction stage, anxiety or schizophrenia.

20 [Claim 17] A medicament for improving the cerebral metabolism, neurotransmission functional disorder and memory disorder, for protecting brain, or having analgesic effect, which comprises the activator for $\alpha 4\beta 2$ nicotinic acetylcholine receptors claimed in claim 11 or 12.

25 [Claim 18] A medicament for preventing or treating inflammatory intestinal diseases comprising the activator for $\alpha 4\beta 2$ nicotinic acetylcholine receptors claimed in claim 11 or 12.

[Claim 19] The use of the compounds claimed in claim 10 or pharmaceutically acceptable salts thereof as the activators for $\alpha 4\beta 2$ nicotinic acetylcholine receptors.

30 [Disclosure of the present invention]

[0001]

【Technical field】

The present invention relates to compounds showing affinity to nicotinic acetylcholine receptors and activating the same. The compounds of the present invention are useful for preventing or treating of neurodegenerative diseases such as Alzheimer's disease and Parkinson's disease, dementia such as cerebrovascular dementia, motor ataxia such as Tourette's syndrome, neurosis during chronic cerebral infarction stage, neuropathy and mental disorder such as anxiety and schizophrenia and cerebral dysfunction caused by cerebral injury.

【0002】

【Background Art】

It has been widely known that nicotine exerts a wide variety of pharmacological effects. These include, for example, cholinergic nervous activation as the effect on central nervous system such as facilitation of acetylcholine release [De Sarno P. & Giacobini E., *J. Neurosci. Res.*, 22, 194-200 (1984)], and further, activating effect on monoaminergic nervous system [Levin E. D. & Simon B. B., *Psychopharmacology*, 138, 217-230 (1998)].

It has been also reported that nicotine possesses lots of very useful cerebral function improving effects such as increasing cerebral blood flow and glucose uptake rate in brain [Decker M. W. et al., *Life Sci.*, 56, 545-570 (1995)].

【0003】

It has been further reported that nicotine inhibits amyloid formation of β -peptides which is believed to be the cause of neuronal cell death during Alzheimer's disease [Salomon A. R. et al., *Biochemistry*, 35, 13568-13578 (1996)], and have cell protective effects on neuronal cell death induced by β -amyloid ($A\beta$) [Kihara T. et al., *Ann. Neurol.*, 42, 156-163 (1997)]. Recent studies suggest the possibility of nicotine being a remedy for

the inflammatory colitis [Sandborn W. J. et al., *Ann. Intern. Med.*, 126, 364 (1997)].

【0004】

On the other hand, it is acknowledged that in the patients
5 of Alzheimer's disease, the degeneration of acetylcholinergic
neurons known to be one of the important nervous systems
responsible for cognition such as attention, learning, memory and
recognition, is altered and thus nicotinic acetylcholine
receptors in the cerebral cortex and hippocampus are drastically
10 decreased [Nordberg A. et al., *J. Neurosci. Res.*, 31, 103-111
(1992)].

【0005】

It is reported that there is a possibility of treating
Alzheimer's disease by activating nicotinic acetylcholine
15 receptors to recover the function of acetylcholine nervous system
by agonists or modulators of nicotinic acetylcholine receptors
[Newhouse P. A. et al., *Psychopharmacology*, 95, 171-175 (1988)].

【0006】

Nicotinic acetylcholine receptors belong to ion channel
20 neurotransmitter receptors composed of five subunits. That is,
agonists such as acetylcholine, nicotine and the like are bound
to receptors to activate and open the channels thereof, thus
causing the influx of cationic ion such as sodium ion from
extracellular to result the cell excitation [Galzi J. L. &
25 Changeux J. P., *Neuropharmacology*, 34, 563-582 (1995)].

【0007】

Aforementioned agonists such as acetylcholine, nicotine and the
like show its effect by binding to the specific site existing in
 α subunit so-called agonist binding site.

30 It is known, on the other hand, that compounds such as
galantamine and so on which activate cells by potentiating the

effects of acetylcholine, have no agonist effect at nicotinic acetylcholine receptors directly. These compounds show their effects through allosteric site which is clearly different from the agonist binding sites [Schrattenholz A. et al., *Mol. Pharmacol.*, 49, 1-6 (1996)].

【0008】

Mentioned above, compounds capable to activate nicotinic acetylcholine receptors indirectly are called modulators and it is expected to be the practical medicine for treatment of the various neurological diseases [Lin N. -H & Meyer M. D., *Exp. Opin. Ther. Patents*, 8, 991-1015 (1998)].

【0009】

The terms "agonists" and "modulators" are used in these definitions in the present specification.

【0010】

Nicotinic acetylcholine receptors are believed to participate not only in Alzheimer's disease, but also in neurodegenerative diseases such as Parkinson's disease, and many of the neurosis and psychosis such as dementia, anxiety, schizophrenia and so on [Barrantes F. J., in *The Nicotinic Acetylcholine Receptor*, ed. Barrantes F. J., Springer, 1997, p175-212; Lena C. & Changeux J. -P., *J. Physiol. (Paris)*, 92, 63-74 (1998)].

【0011】

Especially, since it is known that cerebral blood flow of the patients suffering from cerebrovascular dementia caused by cerebral infarction is decreased [Takagi Shigeharu, *Gendai Iryo*, 28, 1157-1160 (1996); Tachibana H. et al., *J. Gerontol.*, 39, 415-423 (1984)], there seems to be the possibility of agonists of nicotinic acetylcholine receptors or the modulators possessing cerebral blood flow increasing effect to be applied to medicine

in this area of treatment. Furthermore, recent study revealed that agonists of nicotinic acetylcholine receptors and modulators thereof show analgesic activities [Bannon A. W. et al., *Science*, 279, 77-81 (1998)].

5 【0012】

Nicotine itself surely affects as agonist of nicotinic acetylcholine receptors. For example, after administration of nicotine to patients of Alzheimer's disease, recoveries of their attention or the short-term memory were observed, and also the
10 symptoms of their disease were improved [Newhouse P. A. et al., *Drugs & Aging*, 11, 206-228 (1997)]. Nevertheless, nicotine also possesses disadvantages such as widely recognized addiction, as well as low bioavailability and severe side effects to the cardiovascular system.

15 【0013】

Therefore, there have been great expectation to develop nicotinic acetylcholine receptors agonists or modulators as medicine in place of nicotine which has no addiction, high bioavailability, and less side effects on cardiovascular system
20 [Maelicke A. & Albuquerque E. X., *Drug Discovery Today*, 1, 53-59 (1996); Holladay M. W. et al., *J. Med. Chem.*, 40, 4169-4194 (1997)].

 【0014】

There are some subtypes known as nicotinic acetylcholine
25 receptors [Shacka J. J. & Robinson S. E. T., *Med. Chem. Res.*, 1996, 444-464], and mainly $\alpha 4\beta 2$ subtype receptors exist in central nervous system. Furthermore, there exist $\alpha 1\beta 1\gamma\delta$ (or $\alpha 1\beta 1\epsilon\delta$) subtype receptors in the neuromuscular junction of motor neurons, and $\alpha 3\beta 4$ subtype receptors in ganglion of autonomic
30 nervous system and adrenal.

 【0015】

Activation of cholinergic nervous system and increasing effect of cerebral blood flow are believed to occur through $\alpha 4\beta 2$ subtype receptors in central nervous system, and above mentioned effects of nicotine on cardiovascular system are induced by affecting receptor subtypes exist in peripheral nervous system.

Therefore, it may be extremely useful to develop compounds which have no affinity at $\alpha 1\beta 1\gamma \delta$ subtype nor $\alpha 3\beta 4$ subtype receptors but selectively affects $\alpha 4\beta 2$ subtype receptors, as medicine having no side effects.

10 **【0016】**

In these circumstances, there have been many proposals to develop selective agonists or modulators at nicotinic acetylcholine receptors of central nervous system as practical medicine. These include, for example, the compound such as ABT-15
15 418 [Arneric S. P. et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 270, 310-318 (1994); Decker M. W. et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 270, 319-328 (1994)], ABT-089 [Sullivan J. P. et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 283, 235-246 (1997); Decker M. W. et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 283, 247-258 (1997)], GTS-21 [Arendash G. W. et al.,
20 *Brain Res.*, 674, 252-259 (1995); Briggs C. A. et al., *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 57, 231-241 (1997)], RJR-2403 [Bencherif M. et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 279, 1413-1421 (1996); Lippiello P. M. et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 279, 1422-1429 (1996)], SIB-1508Y [Cosford N. D. P. et al., *J. Med. Chem.*, 39, 3235-3237
25 (1996); Lloyd G. K. et al., *Life Sci.*, 62, 1601-1606 (1995)], SIB-1553A [Lloyd G. K. et al., *Life Sci.*, 62, 1601-1606 (1995)] and so on.

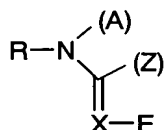
【0017】

In European Patent Publication EP679397-A2, substituted
30 amine derivatives represented by the following formula were proposed for the medicine for prevention and treatment of

cerebral dysfunction.

【0018】

[Formula 6]



5 **【0019】**

in which,

R represents hydrogen, optionally substituted acyl, alkyl, aryl, aralkyl, heteroaryl or heteroarylalkyl radicals;

10 A represents a monofunctional group of the hydrogen, acyl, alkyl or aryl series or represents a bifunctional group which is linked to the radical Z;

E represents an electron-withdrawing radical;

15 X represents -CH= or =N- radicals, it being possible for the -CH= radical to be linked to Z radical instead of H atom;

Z represents a monofunctional group of alkyl, -O-R, -S-R or -NR₂ series or represents a bifunctional group which is linked to A radical or X radical.

【0020】

20 However, there is no description in the above-mentioned patent publication that these compounds can selectively activate α₄β₂ nicotinic acetylcholine receptors.

【0021】

25 On the other hand, "imidacloprid", as a pesticide, is known to have similar skeleton as the compounds of the present invention. It is confirmed that imidacloprid electrophysiologically affects as partial agonist at nicotinic acetylcholine receptors of PC12 cell [Nagata K. et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 285, 731-738 (1998)], and imidacloprid

itself or its metabolites and their analogues possess affinity to nicotinic acetylcholine receptors in mouse brain [Lee Chao S. & Casida E., *Pestic. Biochem. Physiol.*, 58, 77-88 (1997); Tomizawa T. & Casida J. E., *J. Pharmacol.*, 127, 115-122 (1999); Latli B. et al., *J. Med. Chem.*, 42, 2227-2234 (1999)], however, there is no report of imidacloprid derivatives selectively activating $\alpha 4\beta 2$ nicotinic acetylcholine receptors.

【0022】

Japanese Laid-open Patent Publication Number Hei 10-226684 disclosed [N-(pyridinylmethyl)heterocyclic]ylideneamine compounds represented by the following formula, pharmaceutically acceptable salts and prodrugs thereof.

【0023】

【Formula 7】



15

【0024】

in which,

A represents -CH(R)-;

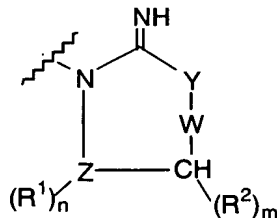
R³ represents hydrogen atom or optionally substituted C₁-C₆ alkyl; and

20

B represents the group of the following formula:

【0025】

【Formula 8】



25

【0026】

Nevertheless, among the compounds disclosed in said patent publication possess weak affinity to nicotinic receptors; however, there is no disclosure that these compounds have selective activating effect at $\alpha 4\beta 2$ nicotinic acetylcholine receptors of central nervous systems and act as agonists or modulators of
5 nicotinic acetylcholine receptors.

【0027】

As mentioned above, there had been many attempts to develop agonists or modulators selectively activating $\alpha 4\beta 2$ nicotinic acetylcholine receptors of central nervous system via
10 oral administration, but none were satisfactory.

【0028】

【The problem to be solved in the invention】

Therefore, the present invention provides therapeutic or preventing agents for treatment of diseases which may be
15 prevented or cured by activating nicotinic acetylcholine receptors, having capabilities of binding selectively with $\alpha 4\beta 2$ nicotinic acetylcholine receptors of central nervous system, and having no undesirable side effects in cardiovascular system such
20 as hypertension or tachycardia.

【0029】

More specifically, the present invention provides medicaments for preventing or treating various diseases, which may be prevented or cured by activating nicotinic acetylcholine
25 receptors, such as dementia, senile dementia, presenile dementia, Alzheimer's disease, Parkinson's disease, cerebrovascular dementia, AIDS-related dementia, dementia in Down's syndrome, Tourette's syndrome, neurosis during chronic cerebral infarction stage, cerebral dysfunction caused by cerebral injury, anxiety,
30 schizophrenia, depression, Huntington's disease, pain and so on.

【0030】

【Means to solve the problem】

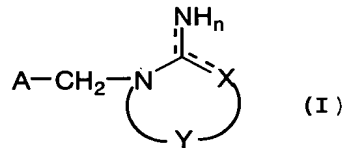
Through extensive investigations of researching compounds having capabilities of binding selectively with $\alpha 4\beta 2$ nicotinic acetylcholine receptors of central nervous system, the present
5 inventors discovered that the compounds represented by the formula (I) mentioned below and pharmaceutically acceptable salts thereof possess high affinity to nicotinic acetylcholine receptors in central nervous system, and activate said receptors as agonists or modulators.

10 **【0031】**

Accordingly, as one aspect of the present invention, it is provided the heterocyclic compounds represented by the following formula (I):

【0032】

15 **【Formula 9】**



【0033】

wherein:

20 A is optionally substituted aryl group; or optionally substituted heterocyclic group;

X is oxygen atom; sulfur atom; carbon atom; or nitrogen atom;

dotted line shows either presence or absence of bond;

n is integer of 1 or 2; and

25 Y is,

【0034】

【Formula 10】

(1) in the case of X is oxygen atom, group -Y-X- is -CH₂-CH₂-O- or -CH₂-CH₂-CH₂-O-;

【0036】

【Formula 11】

(2) in the case of X is sulfur atom, group -Y-X- is -
CH(R¹)-CH₂-S-, -C(R²)=C(R³)-S- or -CH₂-CH₂-CH₂-S-

5 【0037】

(in which, R¹, R² and R³ are hydrogen atom; C₁-C₄ alkyl group; or optionally substituted phenyl group);

【0038】

【Formula 12】

10 (3) in the case of X is carbon atom, group -Y-X- is -CH₂-
CH₂-CH₂-, -CH=C(R⁴)-C(R⁵)=C(R⁶)-, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, or -N=C(R⁷)-
CH=CH-

【0039】

(in which, R⁴, R⁵, R⁶ and R⁷ are hydrogen atom; C₁-C₄ alkyl group;
15 optionally substituted phenyl group; halogen atom; or nitro
group); and,

【0040】

【Formula 13】

(4) in the case of X is nitrogen atom, group -Y-X- is -
20 CH₂-CH₂-NH-, -CH₂-CH₂-CH₂-NH-, -CH=C(R⁸)-N= or -CH=C(R⁹)-CH=N-

【0041】

(in which, R⁸ and R⁹ are hydrogen atom; or optionally substituted
phenyl group);

【0042】

25 or pharmaceutically acceptable salts thereof.

【0043】

Examples of pharmaceutically acceptable salt include
inorganic acid salt such as hydrochloric acid salt, hydrobromic
acid salt, sulfuric acid salt, phosphoric acid salt and the like,
30 and organic acid salt such as fumaric acid salt, maleic acid salt,
oxalic acid salt, citric acid salt, tartaric acid salt, malic

acid salt, lactic acid salt, succinic acid salt, benzoic acid salt, methanesulfonic acid salt, p-toluenesulfonic acid salt and the like.

[0044]

5 The group represented by "A" in the compound of the formula (I) is optionally substituted aryl group or optionally substituted heterocyclic group, and preferable examples of said optionally substituted aryl group include phenyl, naphthyl and the like. Examples of suitable substituent of substituted aryl group include C₁-C₄ lower alkyl, halogen atom, nitro group, cyano
10 group and the like, and therefore, examples of said substituted aryl group include methylphenyl, trifluoromethylphenyl, chlorophenyl, dichlorophenyl, nitrophenyl, cyanophenyl and the like.

15 [0045]

 The term "heterocyclic group" represented by "A" may be 5 or 6 membered heterocyclic group or condensed heterocyclic group thereof containing the same or different 1 to 3 hetero atom(s) such as sulfur, nitrogen, oxygen atom(s), and examples include
20 thiophene, furan, pyran, pyrrole, pyrazole, pyridine, pyrimidine, pyrazine, pyridazine, imidazole, oxazole, isoxazole, thiazole, isothiazole, quinoline, isoquinoline, azaindole, tetrahydro-pyrimidine and the like.

[0046]

25 Examples of suitable substituent of substituted heterocyclic group include C₁-C₄ lower alkyl, halogen atom and the like, and therefore, examples of said substituted heterocyclic group include 2-methylpyridine, 2-chloropyridine, 2-fluoro-pyridine, 2-bromopyridine, 3-bromopyridine, 2,3-dichloropyridine,
30 2-chlorothiazole, 3-methylisoxazole and the like.

[0047]

The dotted line in the compound of the formula (I) shows either presence or absence of bond, and has following meanings in relation to number "n"; that is, in the case number "n" is 1, double bond is located between carbon atom of heterocyclic ring and exocyclic nitrogen atom, and so said nitrogen atom corresponds to imino group, and in another case number "n" is 2, double bond is located between carbon atom of heterocyclic ring and "X" which refers carbon or nitrogen atom, and then exocyclic nitrogen atom corresponds to amino group as substituent of heterocyclic ring.

[0048]

The group represented by "X" in the compound of the formula (I) stands for oxygen atom, sulfur atom, carbon atom or nitrogen atom, and the "X" is combined with "Y" to constitute the partial component represented by "-Y-X-", which has follow meanings.

(1) in the case of "X" is oxygen atom, the term "-Y-X-" is

[0049]

[Formula 14]

-CH₂-CH₂-O- or -CH₂-CH₂-CH₂-O-;

[0050]

(2) in the case of "X" is sulfur atom, the term "-Y-X-" is

[0051]

[Formula 15]

-CH(R¹)-CH₂-S-, -C(R²)=C(R³)-S- or -CH₂-CH₂-CH₂-S-,

[0052]

(in which, R¹, R² and R³ are hydrogen atom; C₁-C₄ alkyl group; or optionally substituted phenyl group);

(3) in the case of "X" is carbon atom, the term "-Y-X-" is

[0053]

[Formula 16]

-CH₂-CH₂-CH₂-, -CH=C(R⁴)-C(R⁵)=C(R⁶)-, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂- or
-N=C(R⁷)-CH=CH-

[0054]

(in which, R⁴, R⁵, R⁶ and R⁷ are hydrogen atom; C₁-C₄ alkyl
5 group; optionally substituted phenyl group; halogen atom; or
nitro group);

(4) in the case of "X" is nitrogen atom, the term "-Y-X-" is

[0055]

[Formula 17]

10 -CH₂-CH₂-NH-, -CH₂-CH₂-CH₂-NH-, -CH=C(R⁸)-N= or
-CH=C(R⁹)-CH=N-

[0056]

(in which, R⁸ and R⁹ are hydrogen atom; or optionally
substituted phenyl group),

15 and the like.

[0057]

The term "C₁-C₄ alkyl group" represented by R¹, R², R³, R⁴,
R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, and R⁹ include methyl, ethyl, propyl, isopropyl,
butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl and the like. The term
20 "optionally substituted phenyl group" includes non-substituted
phenyl group, C₁-C₄ lower alkyl such as methyl, ethyl and the like,
or phenyl group which is substituted by halogen atom. The term
"halogen atom" includes fluorine, chlorine, bromine and iodine.

[0058]

25 The heterocyclic compounds represented by the formula (I)
of the present invention can be prepared in accordance with the
various synthetic processes such as following Process 1 to 4.

In the following reaction schemes, the groups A, X, Y and
n have the same meanings mentioned above.

30 [0059]

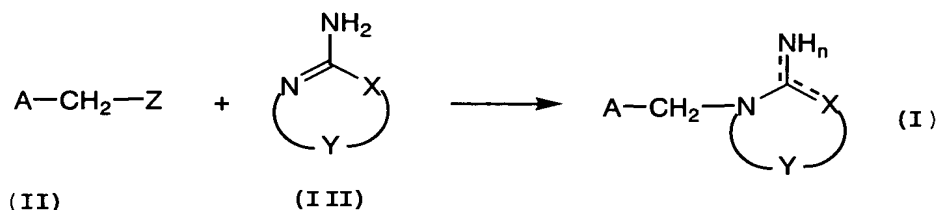
Process 1:

In accordance with the following reaction scheme, the compound of the formula (II) is reacted with the compound of the formula (III) to obtain the compound (I) of the present invention.

[0060]

5

[Formula 18]



[0061]

wherein, "Z" is leaving group which accelerates the reaction with nitrogen atoms of heterocyclic ring, such as halogen atom, p-toluenesulfonyloxy, methanesulfonyloxy, trifluoromethanesulfonyloxy, acyloxy, substituted acyloxy groups and so on.

10

[0062]

The compound (III) to be used in this reaction can be commercially available or can be easily prepared from known compounds by using common methods.

15

[0063]

The reaction of the compound (II) with the compound (III) to obtain the compound (I) can be usually carried out in an appropriate solvent such as alcohol solvent, ketone solvent, nitrile solvent, ester solvent, amide solvent, hydrocarbon solvent and ether solvent or the mixture thereof in the presence of organic base or inorganic base if necessary, under the temperature ranging from -20°C to the refluxing temperature of the solvent to be used.

20

[0064]

25

Examples of alcohol solvent include methanol, ethanol, propanol, 2-propanol, 2-methyl-2-propanol and the like. Examples

of ketone solvent include acetone, methyl ethyl ketone and the like. Examples of nitrile solvent include acetonitrile, propionitrile and so on, and ester solvent includes ethyl acetate. Examples of amide solvent include N,N-dimethylformamide, N,N-dimethylacetamide, N-methylpyrrolidone, hexamethylphosphoramide and the like. Examples of hydrocarbon solvent include aromatic hydrocarbon such as benzene, toluene and the like, or aliphatic hydrocarbon such as pentane, hexane and the like. Examples of ether solvent include diethyl ether, dimethoxyethane, tetrahydrofuran, 1,4-dioxane and the like.

[0065]

Examples of organic base to be used in the reaction may include triethylamine, collidine, lutidine, potassium tert-butoxide and the like, and inorganic base to be used in the reaction include potassium carbonate, sodium carbonate, sodium hydrogencarbonate, sodium hydroxide, potassium hydroxide and the like.

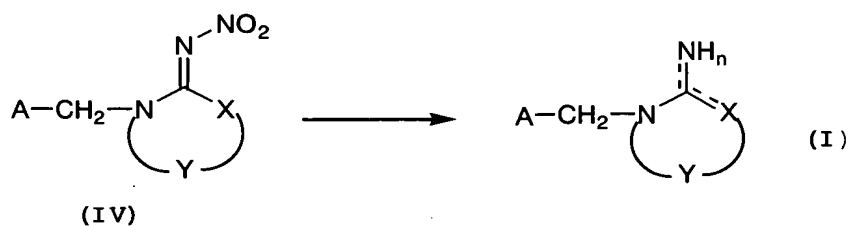
[0066]

Process 2:

The compound (I) can be obtained by removing the nitro group of the compound (IV) in accordance with the following reaction scheme.

[0067]

[Formula 19]



[0068]

The compound (IV) to be used in this reaction can be

prepared in accordance with the known method (Moriya K. et al., *J. Pesticides Sci.*, 18, 119-123 (1993)). Removing the nitro group of the compound (IV) can be conducted by using common method such as deprotection of peptides including nitroarginine.

5 [0069]

This removing reaction of the nitro group of the compound (IV) can generally be carried out by treating with a reducing reagent in water, or in alcohol solvent, amide solvent, acid solvent alone, or in the mixture solvent thereof, at the
10 temperature ranging from -20°C to 50°C, in the presence of organic or inorganic salt having buffer action, if necessary.

[0070]

Examples of alcohol solvent include methanol, ethanol, propanol, 2-propanol, 2-methyl-2-propanol and the like. Examples
15 of amide solvent include N,N-dimethylformamide, N,N-dimethylacetamide, N-methylpyrrolidone, hexamethylphosphoramide and the like. Examples of acid solvent include formic acid, acetic acid, propionic acid, trifluoroacetic acid, hydrochloric acid and the like. Examples of organic or inorganic salt having
20 buffer action include ammonium acetate, triethylamine, pyridine, phosphate salts and the like. Preferable reducing reagent is titanium (III) chloride.

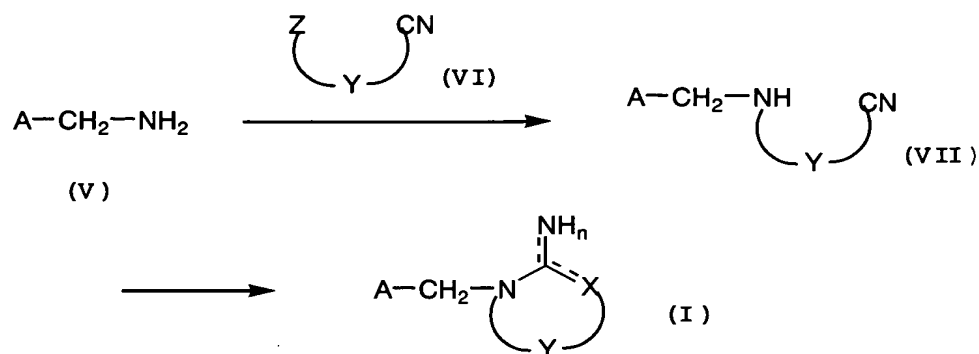
[0071]

Process 3:

25 The compound (I) can be obtained by reacting the compound (V) with the compound (VI) to derive the intermediate (VII) and cyclizing the resultant compound (VII) in accordance with the following reaction scheme.

[0072]

30 [Formula 20]



[0073]

wherein, Z has the same definition as mentioned above.

The compound (V) to be used in this reaction can be
 5 commercially available or prepared in accordance with the known
 method to the person skilled in the art. Examples of the compound
 (VI) include 4-bromobutyronitrile or 5-bromovaleronitrile.

[0074]

This reaction to obtain intermediate (VII) by reacting the
 10 compound (V) and the compound (VI) can generally be carried out
 in an appropriate solvent such as alcohol solvent, ketone solvent,
 nitrile solvent, ester solvent, amide solvent, hydrocarbon
 solvent and ether solvent or the mixture thereof in the presence
 of organic base or inorganic base if necessary, under the
 15 temperature ranging from -20°C to the refluxing temperature of the
 solvent to be used. Examples of alcohol solvent include methanol,
 ethanol, propanol, 2-propanol, 2-methyl-2-propanol and the like.
 Examples of ketone solvent include acetone, methyl ethyl ketone
 and the like. Examples of nitrile solvent include acetonitrile,
 20 propionitrile and the like. Examples of ester solvent include
 ethyl acetate. Examples of amide solvent include N,N-
 dimethylformamide, N,N-dimethylacetamide, N-methylpyrrolidone,
 hexamethylphosphoramide and the like. Examples of hydrocarbon
 solvent include aromatic hydrocarbon such as benzene and toluene
 25 and the like, or aliphatic hydrocarbon such as pentane and hexane

and the like. Examples of ether solvent include diethyl ether, dimethoxyethane, tetrahydrofuran, 1,4-dioxane and the like.

[0075]

5 Examples of organic base to be used in the reaction include triethylamine, collidine, lutidine, potassium tert-butoxide and the like, and inorganic base to be used in the reaction include potassium carbonate, sodium carbonate, sodium hydrogencarbonate, sodium hydroxide, potassium hydroxide and the like.

10 [0076]

Conversion of the compound (VII) into the compound (I) by cyclization can generally be carried out in hydrocarbon alone as reaction solvent, or in the mixture solvent thereof, at the temperature ranging from room temperature to 200°C, in the presence of aluminum reagent, if necessary. This reaction can also be carried out without any solvent.

Examples of hydrocarbon used as solvent include aromatic hydrocarbon such as benzene, toluene and the like, or aliphatic hydrocarbon such as pentane, hexane and the like.

20 Examples of aluminum reagent can be listed as trimethylaluminum, triethylaluminum, dimethylaluminum chloride, diethylaluminum chloride, ethylaluminum dichloride and the like.

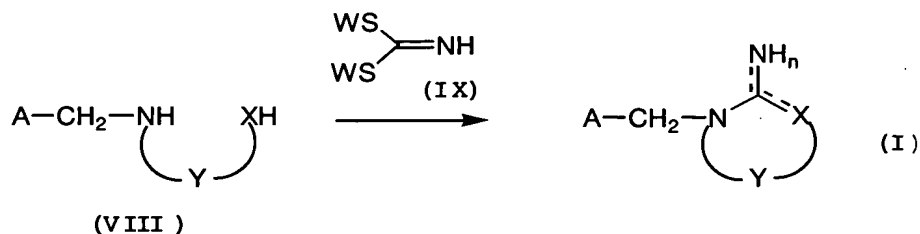
[0077]

Process 4:

25 The compound (I) can be obtained by the reaction between the compound (VIII) and the compound (IX) in accordance with the following reaction scheme.

[0078]

[Formula 21]



[0079]

wherein, W represents alkyl group, substituted alkyl group, aryl group or substituted aryl group.

5

[0080]

The compound (VIII) to be used in this reaction can be prepared in accordance with the known method (Moriya K. et al., *J. Pesticides Sci.*, 18, 119-123 (1993)). The compound (IX) to be used in this reaction can be prepared in accordance with the known method (Habicher W-D. & Mayer R., *Z. Chem.*, 12, 459-460 (1968)). This reaction to obtain the compound (I) from the compound (VIII) and the compound (IX) can generally be carried out in alcohol solvent, amide solvent, hydrocarbon solvent, ether solvent alone, or in the mixture solvent thereof, at the temperature ranging from room temperature to the refluxing temperature of the solvent to be used, in the presence of organic or inorganic salt, if necessary.

10

15

[0081]

Examples of alcohol solvent include methanol, ethanol, propanol, 2-propanol, 2-methyl-2-propanol and the like. Examples of amide solvent include N,N-dimethylformamide, N,N-dimethylacetamide, N-methylpyrrolidone, hexamethylphosphoramide and the like. Examples of hydrocarbon solvent include aromatic hydrocarbon such as benzene, toluene and the like, or aliphatic hydrocarbon such as pentane, hexane and the like. Examples of ether solvent include dimethoxyethane, tetrahydrofuran, 1,4-dioxane and the like.

20

25

[0082]

Examples of organic base to be used in the reaction include triethylamine, collidine, lutidine, potassium tert-butoxide and the like, and inorganic base to be used in the
5 reaction include potassium carbonate, sodium carbonate, sodium hydrogencarbonate, sodium hydroxide, potassium hydroxide and the like.

[0083]

The compound of the formula (I) of the present invention
10 thus obtained can be converted to pharmaceutically acceptable salt with various kinds of organic or inorganic acids mentioned above, if necessary. Furthermore, the compound (I) of the present invention can also be purified by the conventional manner, such as recrystallization, column chromatography and the like.

[0084]

When the compounds of the formula (I) of the present invention exist in isomer forms, each isomer *per se* is separated from each other by the conventional manner. Therefore, it is understood that each isomers *per se*, as well as isomeric mixture,
20 shall be included in the compounds of the present invention.

[0085]

The compounds of the formula (I) of the present invention bind selectively to nicotinic acetylcholine receptors in central nervous system, and activate said receptors as agonists or
25 modulators. Therefore, these compounds are useful as medicaments for preventing or treating various diseases, such as dementia, senile dementia, presenile dementia, Alzheimer's disease, Parkinson's disease, cerebrovascular dementia, AIDS-related dementia, dementia in Down's syndrome, Tourette's syndrome,
30 neurosis during chronic cerebral infarction stage, cerebral dysfunction caused by cerebral injury, anxiety, schizophrenia,

depression, Huntington's disease, pain and so on.

[0086]

The compounds of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof according to the present invention may be administered in the form of oral or parenteral formulations. The formulations for oral administration may include for example, tablets, capsules, granules, fine powders, syrups or the like; the formulations for parenteral administration may include, for example, injectable solutions or suspensions with distilled water for injection or other pharmaceutically acceptable solution, patches for transdermal application, sprays for nasally administration, depositories or the like.

[0087]

These formulations may be formed by mixing with pharmaceutically acceptable carrier, excipient, sweetener, stabilizer and so on by the conventional procedures known *per se* to those skilled in the field of pharmaceutical formulations.

[0088]

Examples of pharmaceutically acceptable carrier or excipient include polyvinyl pyrrolidone, gum arabic, gelatin, sorbit, cyclodextrin, magnesium stearate, talc, polyethylene glycol, polyvinyl alcohol, silica, lactose, crystalline cellulose, sugar, starch, calcium phosphate, vegetable oil, carboxymethyl-cellulose, hydroxypropylcellulose, sodium lauryl sulfate, water, ethanol, glycerol, mannitol, syrup and the like.

[0089]

Examples of solution for injection include isotonic solution containing glucose and the like, and these solutions can further contain an appropriate solubilizer such as polyethylene glycol or the like, buffer, stabilizer, preservative, antioxidant and so on.

[0090]

These formulations can be administered to the human being and other mammalian animals, and the preferable administration route may include oral route, transdermic route, nasal route, 5 rectal route, topical route or the like.

[0091]

Administration dose may vary in a wide range with ages, weights, condition of patients, routes of administration or the like, and a usual recommended daily dose to adult patients for 10 oral administration is within the range of approximately 0.001-1,000 mg/kg per body weight, preferably 0.01-100 mg/kg per body weight, and more preferably 0.1-10 mg/kg per body weight. In the case of parenteral administration such as intravenous injections, a usual recommended daily dose is within the range of 15 approximately 0.00001-10 mg/kg per body weight, preferably 0.0001-1 mg/kg per body weight, and more preferably 0.001-0.1 mg/kg per body weight, once or in three times per day.

[0092]

Methods for evaluating binding capabilities of the 20 compounds at nicotinic acetylcholine receptors are different by subtypes of receptors. Binding capabilities of the compounds at $\alpha 4\beta 2$ nicotinic acetylcholine receptors are examined using rat brain membrane obtained from whole homogenized brain, and determining the inhibiting rate of the compounds against [³H]- 25 cytisine binding to said brain membrane.

[0093]

Furthermore, the binding capabilities of the compounds at $\alpha 1\beta 1\gamma \delta$ nicotinic acetylcholine receptors are examined using homogenized rat muscle, and determining the inhibiting rate of 30 the compounds against [³H]- α -bungarotoxin binding to said muscle homogenate.

[0094]

Agonist effect in human $\alpha 4\beta 2$ subtype of nicotinic acetylcholine receptors are examined by using human nicotinic acetylcholine receptors prepared in oocytes of *Xenopus laevis*,
5 which is injected with cRNA from the corresponding cloning cDNA of human $\alpha 4$ and $\beta 2$ subunits of nicotinic acetylcholine receptors, and to measure the expression of electric response by adding the test compounds to perfusion solution by means of membrane potential holding method.

10 [0095]

[Examples]

The present invention is illustrated in more detail by way of the following examples.

[0096]

15 Example 1: Synthesis by the Process 1

2-(6-Chloro-3-pyridyl)methyl-3-imino-6-phenyl-2,3-dihydro-pyridazine [Compound 44]

[0097]

300 mg (1.5 mmol) of 2-chloro-5-chloromethylpyridine
20 hydrochloride was dissolved in dichloromethane and the saturated aqueous solution of sodium hydrogencarbonate was mixed to separate into organic layers. The resultant organic layer was dried with potassium carbonate and the solvent was removed off under reduced pressure. The resultant oily residue and 171 mg (1
25 mmol) of 3-amino-6-phenylpyridazine were dissolved in 5 ml of N,N-dimethylformamide and the reaction mixture was heated at 80°C for 8 hours. Then, the reaction mixture was cooled to the room temperature, and diluted with 2-propanol. The resultant crystals were collected by filtration and dried under reduced pressure to
30 give 243 mg (yield: 73%) of hydrochloride of the title Compound 44.

[0098]

The following compounds were synthesized in accordance with the procedures as described in Example 1.

Compound 1: 2-imino-3-(3-pyridyl)methyl-2,3-dihydrothiazole;

5 Compound 2: 3-(6-chloro-3-pyridyl)methyl-2-imino-4-methyl-2,3-dihydrothiazole;

Compound 3: 3-(6-chloro-3-pyridyl)methyl-2-imino-5-methyl-2,3-dihydrothiazole;

Compound 4: 2-imino-3-(3-pyridyl)methylthiazolidine;

10 Compound 5: 3-(6-chloro-3-pyridyl)methyl-2-iminothiazolidine;

Compound 6: 6-chloro-2-(6-chloro-3-pyridyl)methyl-3-imino-2,3-dihydropyridazine;

Compound 7: 1-(6-chloro-3-pyridyl)methyl-2-imino-1,2-dihydropyridine;

15 Compound 8: 3-(6-chloro-3-pyridyl)methyl-2-imino-2,3-dihydrothiazole;

Compound 9: 2-amino-1-(6-chloro-3-pyridyl)methylimidazole;

Compound 10: 1-(6-chloro-3-pyridyl)methyl-2-imino-1,2-dihydropyrimidine;

20 [0099]

Compound 11: 3-(6-bromo-3-pyridyl)methyl-2-imino-2,3-dihydrothiazole;

Compound 12: 3-(6-fluoro-3-pyridyl)methyl-2-imino-2,3-dihydrothiazole;

25 Compound 16: 3-(6-chloro-3-pyridyl)methyl-2-imino-3,4,5,6-tetrahydro-2H-1,3-oxazine;

Compound 17: 3-(6-chloro-3-pyridyl)methyl-2-imino-3,4,5,6-tetrahydro-2H-1,3-thiazine;

30 Compound 18: 3-(6-fluoro-3-pyridyl)methyl-2-imino-4-methyl-2,3-dihydrothiazole;

Compound 19: 3-(6-bromo-3-pyridyl)methyl-2-imino-4-methyl-2,3-

dihydrothiazole;

Compound 20: 3-(6-chloro-3-pyridyl)methyl-2-imino-4,5-dimethyl-
2,3-dihydrothiazole;

[0100]

5 Compound 21: 3-(6-chloro-3-pyridyl)methyl-4-ethyl-2-imino-2,3-
dihydrothiazole;

Compound 22: 5-chloro-1-(6-chloro-3-pyridyl)methyl-2-imino-1,2-
dihydropyridine;

10 Compound 23: 1-(6-chloro-3-pyridyl)methyl-2-imino-3-methyl-1,2-
dihydropyridine;

Compound 24: 1-(6-chloro-3-pyridyl)methyl-2-imino-5-methyl-1,2-
dihydropyridine;

Compound 25: 1-(6-chloro-3-pyridyl)methyl-2-imino-4-methyl-1,2-
dihydropyridine;

15 Compound 26: 2-imino-1-(3-pyridyl)methyl-1,2-dihydropyridine;

Compound 27: 3-(6-chloro-3-pyridyl)methyl-2-imino-4-
methylthiazolidine;

Compound 28: 3-(6-chloro-3-pyridyl)methyl-2-iminooxazolidine;

20 Compound 30: 3-(5-bromo-3-pyridyl)methyl-2-imino-4-methyl-2,3-
dihydrothiazole;

[0101]

Compound 31: 3-(4-chlorobenzyl)-2-iminothiazolidine;

Compound 32: 2-imino-3-(6-methyl-3-pyridyl)methylthiazolidine;

Compound 33: 2-imino-3-(4-pyridazinyl)methylthiazolidine;

25 Compound 34: 3-(2-chloro-5-thiazolyl)methyl-2-iminothiazolidine;

Compound 35: 2-imino-3-(3-methyl-5-isoxazolyl)methylthiazolidine;

Compound 36: 2-imino-4-methyl-3-(3-methyl-5-isoxazolyl)methyl-
2,3-dihydrothiazole;

30 Compound 37: 3-(2-chloro-5-thiazolyl)methyl-2-imino-4-methyl-2,3-
dihydrothiazole;

Compound 38: 3-(5,6-dichloro-3-pyridyl)methyl-2-imino-4-methyl-

2,3-dihydrothiazole;

Compound 39: 2-imino-4-methyl-3-(6-methyl-3-pyridyl)methyl-2,3-dihydrothiazole;

Compound 40: 3-(6-chloro-3-pyridyl)methyl-2-imino-5-phenyl-2,3-dihydrothiazole;

[0102]

Compound 41: 3-(6-chloro-3-pyridyl)methyl-2-imino-4-phenyl-2,3-dihydrothiazole;

Compound 42: 4-(4-chlorophenyl)-3-(6-chloro-3-pyridyl)methyl-2-imino-2,3-dihydrothiazole;

Compound 43: 3-(6-chloro-3-pyridyl)methyl-2-imino-4-phenylthiazolidine;

Compound 44: 2-(6-chloro-3-pyridyl)methyl-3-imino-6-phenyl-2,3-dihydropyridazine;

Compound 45: 3-imino-6-phenyl-2-(3-pyridyl)methyl-2,3-dihydropyridazine;

Compound 46: 1-(6-chloro-3-pyridyl)methyl-2-imino-5-phenyl-1,2-dihydropyrimidine;

Compound 47: 1-(6-chloro-3-pyridyl)methyl-2-imino-5-nitro-1,2-dihydropyridine;

Compound 48: 2-imino-1-(6-methyl-3-pyridyl)methyl-1,2-dihydropyridine;

[0103]

Example 2: Synthesis by the Process 2

1-(6-Chloro-3-pyridyl)methyl-2-iminoimidazolidine [Compound 13]

[0104]

To a suspension of 335 mg (1.3 mmol) of 1-(6-chloro-3-pyridyl)methyl-2-nitroiminoimidazolidine in 20 ml of methanol were added 6 ml of 20% titanium (III) chloride, and the mixture was stirred at room temperature for 1 hour and 20 minutes under nitrogen gas atmosphere. Then, the solvent was removed under

reduced pressure, and 50% sodium hydroxide aqueous solution was added to the resulting residue under ice-cooling. The insoluble matter was removed off by filtration using Celite, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. To the
5 resulting residue was added dichloromethane and methanol (20:1) mixture solvent, insoluble matter was removed off by filtration, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The resulting residue was purified by aminopropyl-coated silica gel (Chromatorex NH-type; Fuji Silysia Chemical Ltd.) column
10 chromatography (eluent; dichloromethane : methanol = 20:1) to give 182 mg (yield; 66%) of 1-(6-chloro-3-pyridyl)methyl-2-iminoimidazolidine as colorless crystalline product. This product was dissolved in methanol and to this solution was added 100 mg (0.862 mmol) of fumaric acid, and the mixture was concentrated
15 under reduced pressure. The resulting crystalline residue was treated with acetonitrile, filtrated and dried *in vacuo* to give 222 mg of fumarate of the title Compound 13.

[0105]

Example 3: Synthesis by the Process 3

20 1-(6-Chloro-3-pyridyl)methyl-2-iminopyrrolidine [Compound 14]

[0106]

A mixture of 713 mg (5 mmol) of (6-chloro-3-pyridyl)methylamine, 745 mg (5 mmol) of 4-bromobutyronitrile, and 1.04 g (7.5 mmol) of potassium carbonate in 15 ml of N,N-
25 dimethylformamide was stirred at room temperature for 17 hours. Then, the solvent was removed under reduced pressure and the resulting residue was mixed with dichloromethane and water, and the organic layer was separated. The organic layer was dried over magnesium sulfate, and the solvent was removed under reduced
30 pressure. The resulting residue was purified by aminopropyl-coated silica gel (Chromatorex NH-type; Fuji Silysia Chemical

Ltd.) column chromatography (eluent; n-hexane : ethyl acetate = 3:1) to give 505 mg (yield; 48%) of 4-(6-chloro-3-pyridyl)methylamino-butyronitrile as colorless oil. 500 mg (2.38 mmol) of 4-(6-chloro-3-pyridyl)methylaminobutyronitrile was dissolved in 15 ml of toluene under argon gas atmosphere, and 2.6 ml of 1M trimethylaluminum/n-hexane solution was added. The mixture was heated at 90°C for 14 hours under refluxing. After the reaction, the reaction mixture was cooled to the room temperature and to this mixture was added 10 ml of chloroform, 5 ml of methanol, and 1 ml of water in order, and the resulting gel was removed off by filtration. The filtrate was condensed under reduced pressure, and the residue was purified by aminopropyl-coated silica gel (Chromatorex NH-type; Fuji Silysia Chemical Ltd.) column chromatography (eluent; dichloromethane : methanol = 50:1) to give 452 mg (yield; 90%) of 1-(6-chloro-3-pyridyl)methyl-2-iminopyrrolidine as yellow oil. Part of this product i.e., 210 mg (1 mmol) of this product was dissolved in methanol and to this solution was added 116 mg (1 mmol) of fumaric acid, and the mixture was concentrated under reduced pressure. The resulting oily residue was treated with acetonitrile to crystallize. The crystals were collected by filtration and dried *in vacuo* to give 309 mg of fumarate of the title Compound 14.

[0107]

The compound 15: 1-(6-chloro-3-pyridyl)methyl-2-iminopiperidine was synthesized according to this Example 3.

[0108]

Example 4: Synthesis by the Process 4

1-(6-Chloro-3-pyridyl)methyl-2-imino-1,2,3,4,5,6-hexahydro-pyrimidine [Compound 29]

[0109]

A mixture of 237 mg (1 mmol) of N-(3-aminopropyl)-N-[(6-chloro-3-pyridyl)methyl]amine hydrochloride and 303 mg (2.5 mmol) of dithiocarbimidoic acid dimethyl ester in 5 ml of N,N-dimethylformamide was stirred at 90 °C for 1 hour and 50 minutes. Then, the solvent was removed off under reduced pressure and the resulting residue was purified by aminopropyl-coated silica gel (Chromatorex NH-type; Fuji Silysia Chemical Ltd.) column chromatography (eluent; from dichloromethane to dichloromethane : methanol = 9:1) to give 77 mg (yield; 34%) of 1-(6-chloro-3-pyridyl)methyl-2-imino-1,2,3,4,5,6-hexahydropyrimidine as colorless oil. The resultant oil was dissolved in 5 ml of methanol and to this solution was added 0.01 ml of 4M-hydrogen chloride/dioxane, and the mixture was stirred at room temperature for 5 minutes, and concentrated under reduced pressure. The resulting oily residue was treated with acetone to crystallize. The crystals were collected by filtration and dried *in vacuo* to give 14 mg of dihydrochloride of the title Compound 29.

Physicochemical data of the Compound 1 to Compound 48 obtained by above-mentioned examples are summarized in the following Table 1 to Table 10.

[TABLE 1]

[TABLE 2]

[TABLE 3]

[TABLE 4]

[TABLE 5]

[TABLE 6]

[TABLE 7]

[TABLE 8]

[TABLE 9]

[TABLE 10]

[0121]

Biological Experiment 1:

Binding assays at $\alpha 4\beta 2$ subtype of nicotinic acetylcholine receptors

5 Affinity of the compounds of the present invention to $\alpha 4\beta 2$ subtype of nicotinic acetylcholine receptors was performed by the following method, which was modified method described by Pabreza L. A., Dhawan S. & Kellar K. J., *Mol. Pharm.*, 39, 9-12 (1990), and by Anderson D. J. & Arneric S. P., *Eur. J. Pharm.*, 253, 261-
10 267 (1994).

[0122]

(1) Preparation of rat brain membrane containing $\alpha 4\beta 2$ subtype of nicotinic acetylcholine receptors

Fischer-344 strain male rats (body weight: 200-240 g; 9
15 weeks old) obtained from Charles River Japan were used. Rats were housed in the breeding cage controlled of the room temperature at $23 \pm 1^\circ\text{C}$, and the humidity of $55 \pm 5\%$ for 1 to 4 weeks. Rats (3 to 4 rats per a cage) were housed with lights on for 12 hours daily (from 7:00 to 19:00), and allowed free access to food and
20 water.

[0123]

Preparation of rat brain membrane containing $\alpha 4\beta 2$ subtype of nicotinic acetylcholine receptors was performed as follow. That is, rat brains were isolated just after sacrificed by
25 decapitation, washed with ice-cooled saline solution and then frozen at -80°C with liquid nitrogen and stored till using. After thawing the frozen brain, the brain was homogenized in 10 volumes of ice-cooled buffer solution (50 mM of Tris-HCl, 120 mM of NaCl, 5 mM of KCl, 1 mM of MgCl_2 , 2mM of CaCl_2 ; pH 7.4; 4°C) using
30 homogenizer (HG30, Hitachi Kohki Ltd.) for 30 seconds, and the homogenate were centrifuged under $1,000 \times G$ for 10 minutes at 4°C .

The resulting supernatant was separated and the pellet was homogenized again with half volume of aforementioned prior buffer solution and centrifuged under the same conditions. Combined supernatant was further centrifuged under 40,000 x G for 20
5 minutes at 4°C. The pellet was suspended in buffer solution and used for binding assays at receptors.

[0124]

(2) Experiments of $\alpha 4\beta 2$ subtype of nicotinic acetylcholine receptors binding

10 Suspensions of membrane pellets containing 400-600 μg of protein were added to test tubes containing test compounds and [^3H]-cytisine (2 nM) in a final volume of 200 μl and incubated for 75 minutes in ice-cooled bath. The samples were isolated by vacuum filtration onto Whatman GF/B filters, which were prerinsed
15 with 0.5% polyethylenimine just prior to sample filtration, using Brandel multi manifold cell harvester. The filters were rapidly washed with buffer solution (3 x 1 ml). The filters were counted in 3 ml of clearsol I (Nacalai Tesque Inc.). The determination of nonspecific binding was incubated in the presence of 10 μM (-)-
20 nicotine.

[0125]

Analyses of the experimental results were conducted using the Accufit Competition Program (Beckman Ltd.).

[0126]

25 Biological Experiment 2:

Binding assays at $\alpha 1\beta 1\gamma \delta$ subtype of nicotinic acetylcholine receptors

Affinity of the compounds of the present invention to $\alpha 1\beta 1\gamma \delta$ subtype of nicotinic acetylcholine receptors was measured
30 by the following method, which was modified method described by Garcha H. S., Thomas P., Spivak C. E., Wonnacott S. & Stolerman I.

P., *Psychopharmacology*, 110, 347-354 (1993).

[0127]

(1) Preparation of rat skeletal muscles containing $\alpha\beta\gamma\delta$ subtype of nicotinic acetylcholine receptors

5 The substantially same animals described in the Biological Experiment 1 were used.

 Isolation of $\alpha\beta\gamma\delta$ subtype of nicotinic acetylcholine receptors was performed as follow. That is, rat posterior skeletal muscles were isolated just after sacrificed by
10 decapitation, washed with ice-cooled saline solution and then frozen at -80°C with liquid nitrogen and stored till using. After thawing the frozen muscles, tissue was homogenized (40% w/v) with buffer solution [2.5 mM of sodium phosphate buffer (pH:7.2), 90 mM of NaCl, 2 mM of KCl, 1 mM of EDTA, 2 mM of benzamidine, 0.1
15 mM of benzethonium chloride, 0.1 mM of PMSF, 0.01% of sodium azide] in Waring blender (Waring blender 34BL97; WARING PRODUCTS DIVISION DYNAMICS CORPORATION OF AMERICA) for 60 seconds. The homogenate were centrifuged under 20,000 x G for 60 minutes at 4°C . The supernatant was separated and the resulting pellet was added
20 to the same buffer (1.5 ml/g wet weight), and homogenized under the same conditions. Triton X100 (2% w/v) was added and the mixture was stirred for 3 hours at 4°C . The centrifugation at 100,000 x G for 60 minutes at 4°C yielded the rat muscle extract as supernatant. This was stored at 4°C for up to 4 weeks, and
25 used for binding assays at receptors.

[0128]

(2) Experiments of $\alpha\beta\gamma\delta$ subtype of nicotinic acetylcholine receptors binding

 Receptors binding experiments were performed as follow.
30 That is, the extract of rat muscle containing 600-900 μg of protein was added to test tubes containing test compounds and

incubated for 15 minutes at 37°C. Then, to this mixture was added
1 nM of [³H]- α -bungarotoxin (α -Bgt) and further incubated for 2
hours. The samples were isolated by vacuum filtration onto
Whatman GF/B filters, which were prerinsed with 0.5%
5 polyethylenimine just prior to sample filtration, using Brandel
multi manifold cell harvester. The filters were rapidly rinsed
with washing solution (10 mM of KH₂PO₄, 150 mM of NaCl, pH 7.2,
room temperature) (5 x 1 ml). The filters were counted in 3 ml of
clearsol I (Nacalai Tesque Inc.). Determination of nonspecific
10 binding was incubated in the presence of 1 μ M α -Bgt.
The solutions containing α -Bgt (labeled/non-labeled) were
prepared by using buffer solution containing 0.25% of BSA. In the
receptor binding experiments, said buffer solution was added for
adjusting the final concentration of BSA to be 0.05%.

15 Analyses of the experimental results were conducted by the
same way as described in the Biological Experiment 1.

[0129]

Table 11 and 12 show the results of receptor binding
studies of the compounds of the present invention and (-)-
20 nicotine as reference compound.

[0130]

[Table 11]

Compound No.	Affinities for receptors Ki	
	$\alpha 4\beta 2$ * ¹	$\alpha 1\beta 1\gamma\delta$ ** ²
1	4.84 nM	4.9 μ M
2	3.5 nM	12.8 μ M
3	5.8 nM	(69%, 28%)
4	7.5 nM	(6%, 1%)
5	2.2 nM	7.65 μ M
6	15 nM	(44%, 15%)
7	3.1 nM	71.2 μ M
8	0.5 nM	10.2 μ M
9	22.2 nM	(86%, 49%)
10	8.7 nM	347 μ M
11	0.63 nM	(13%, 5%)
12	1.89 nM	(20%, -2%)
13	4.6 nM	(26%, 8%)
14	1.9 nM	(14%, 0%)
15	4.8 nM	(21%, 4%)
16	0.65 nM	(14%, -2%)
17	520 nM	N/A
18	10.8 nM	5.8 μ M
19	10.5 nM	11.7 μ M
20	7.56 nM	(96%, 45%)
21	21.7 nM	(57%, 19%)
22	33.7 nM	(75%, 28%)
23	221 nM	N/A
24	48.6 nM	N/A
Nicotine	1.6 nM	182 μ M

*¹: Values indicated in a parenthesis show control % of [³H]- α -Bgt
 5 binding at 100 μ M and 1,000 μ M of test compounds.

[0131]

[Table 12]

Compound No.	Affinities for receptors Ki	
	$\alpha 4\beta 2$ * ¹	$\alpha 1\beta 1\gamma\delta$ ** ²
25	171 nM	(90%, 58%)
26	28.2 nM	41.6 μ M
27	53.1 nM	16.3 μ M
28	2.77 nM	39.8 μ M
29	0.25 nM	7.02 μ M
30	26.7 nM	22.5 μ M
31	93 nM	N/A
32	10 nM	14.6 μ M
33	32 nM	(15%, 1%)
34	4.9 nM	(14%, -1%)
35	41 nM	(12%, -3%)
36	263 nM	(10%, 2%)
37	16.4 nM	22.9 μ M
38	10.6 nM	65.2 μ M
39	30.5 nM	10.8 μ M
40	355 nM	N/A
41	32 nM	N/A
42	290 nM	N/A
43	37.1 nM	19.9 μ M
44	64 nM	(80%, 26%)
45	143 nM	N/A
46	273 nM	N/A
47	227 nM	N/A
48	47.9 nM	56.3 μ M
Nicotine	1.6 nM	182 μ M

*¹: Values indicated in a parenthesis show control % of [³H]- α -Bgt
 5 binding at 100 μ M and 1,000 μ M of test compounds.

[0132]

Biological Experiment 3:

Effect against Cerebral Blood Flow quantity (CBF) and Peripheral
 Blood Pressure (BP)

Quantity of the cerebral blood pressure and peripheral blood pressure (BP) of the compounds of the present invention was evaluated by the following method. That is modified method described by Stern M. D., *Nature*, 254, 56-58 (1975) and Biesold D. et al., *Neurosci. Lett.*, 98, 39-44 (1989).

[0133]

Fischer-344 strain male rats (body weight: 200-250 g; 10-11 weeks old) obtained from Charles River Japan were used and they were kept under same condition described in Experiment 1.

10 [0134]

The rat was fixed on Kopf Stereotaxic frame after urethane anesthesia (1.0-1.2g/kg, intraperitoneal injection); its scalp was removed; a hole with 4mm diameter at about 3mm back from bregma was made; and cerebral blood flow (CBF) was measured by laser Doppler type blood measuring probe (outer diameter : 1mm) (ALF-2100, Advance Co.,) through dura mater. The temperature of the rat was maintained at 37.5°C by temperature controller (CMA/150, Carnegie Medicine Co.,). Peripheral blood pressure (BP) was measured though polyethylene tube (PE50) inserted into arteria femoralis by blood pressure transducer (AP601G, Photoelectricity Japan Co.,).

[0135]

The compound was dissolved in saline solution (in the case the compound is insoluble matter, suspend with 0.5% hydroxypropyl cellulose - saline in situ) and injected hypodermically after CBF and BP became stable. The result was stated in changing rate (%) based on value before the administration of the compound as 100%.

[0136]

Table 13 shows the results of studies on pharmacological effect of the compounds of the present invention and (-)-nicotine as reference compound.

[0137]

[Table 13]

Compound No.	CBF Increasing Rate (%)	BP Changing Rate (%)	Quantity (mg/kg : hypodermical)
2	234	NE	1.0
5	189	NE	0.2
6	191	NE	1.0
7	211	NE	1.0
8	212	NE	0.2
9	215	97	5.0
10	194	NE	1.0
20	219	NE	0.2
21	202	109	0.2
22	188	NE	1.0
24	195	NE	5.0
26	221	NE	1.0
32	228	NE	1.0
38	229	NE	0.2
44	231	NE	5.0
48	219	NE	0.2
nicotine	287	146	1.0

*E=BP was not changed.

5 [0138]

Following are Formulation Examples of the compounds (I) or pharmaceutically acceptable salt thereof according to the present invention

[0139]

10 Formulation Example 1 (Tablets):

Compound 21	25 g
Lactose	130 g
Crystalline cellulose	20 g
Corn starch	20 g
3% aqueous solution of hydroxypropylmethyl-cellulose	100 ml

15

Magnesium stearate 2 g

Compound 21, lactose, crystalline cellulose and corn starch were screened through a 60-mesh sieve, homogenized and charged into a kneader. 3% aqueous solution of hydroxypropylmethylcellulose was added to the homogeneous mixture and the mixture was further kneaded. The product was granulated by a 16-mesh sieve, dried in air at 50°C, and again granulated by a 16-mesh sieve. Magnesium stearate was added to the granule and mixed again. The mixture was tabletted to produce tablets weighing 200 mg each and having an 8 mm diameter.

Formulation Example 2 (Capsules):

Compound 9	25.0 g
Lactose	125.0 g
Corn starch	48.5 g
Magnesium stearate	1.5 g

Above components were finely pulverized and thoroughly mixed to produce a homogeneous mixture. The mixture was filled in gelatin capsules, 200 mg per capsule, to obtain capsules.

[0141]

Formulation Example 3 (Injection):

Hydrochloride of Compound 44 was filled in an amount of 250 mg in a vial and mixed in situ with approximately 4-5 ml of injectable distilled water to make an injectable solution.

[0142]

[Industrial Applicability]

As described above, the compounds of the present invention possess high affinity to $\alpha 4\beta 2$ nicotinic acetylcholine receptor of central nervous system and activate said $\alpha 4\beta 2$ nicotinic acetylcholine receptors as agonists or modulators. Therefore, the compounds of the present invention are useful for preventing or

treating various kinds of diseases, which may be prevented or cured by activating nicotinic acetylcholine receptors.

[0143]

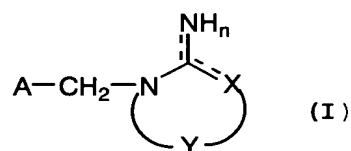
Especially, activators for $\alpha 4\beta 2$ nicotinic acetylcholine
5 receptors of the present invention are useful for preventing or
treating various diseases such as dementia, senile dementia,
presenile dementia, Alzheimer's disease, Parkinson's disease,
cerebrovascular dementia, AIDS-related dementia, dementia in
Down's syndrome, Tourette's syndrome, neurosis during chronic
10 cerebral infarction stage, cerebral dysfunction caused by
cerebral injury, anxiety, schizophrenia, depression, Huntington's
disease, pain and so on.

【Name of the Document】 ABSTRACT

【Abstract】

【Purpose】 The purpose of the present invention is to provide the heterocyclic compounds which have good affinity to $\alpha 4\beta 2$ nicotinic acetylcholine receptors and activate the same to thereby exert a preventive or therapeutic effect on cerebral dysfunction.

【Means to solve the problem】 There is provided heterocyclic compounds of the following formula (I):



in which,

A is optionally substituted aryl group or optionally substituted heterocyclic group;

15 X is oxygen atom, sulfur atom, carbon atom or nitrogen atom;

dotted line shows either presence or absence of bond;

n is integer of 1 or 2; and

Y represents alkylene bond and so on;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

20 【Selected Figure】 None

Heisei 11 Patent Application No. 057993

Approval and Addition Information

Patent Application Number	Heisei 11 Patent Application Number
	057993
5 Reference Number	59900199731
Name of Document	Application for Patent
Responsible Officer	No.6 Upper Class 0095
Date	Heisei 11 March 10
10 <Approval Information and Addition Information >	
	[Date of Submission] Heisei 11 March 5

Heisei 11 Patent Application No. 057993

Approval and Addition Information

Patent Application Number	Heisei 11 Patent Application Number
	057993
5 Reference Number	59900265497
Name of Document	Correction (Amendment)
Responsible Officer	No.6 Upper Class 0095
Date	Heisei 11 March 29
10 <Approval Information and Addition Information >	
	[Date of Submission] Heisei 11 March 24

Information on the applicant's personal history

Identification Number [000001904]

5	1.	Date of Change	August 13, 1990
		[Reason for Change]	New Registration
		Address	1-40, Dojimahama 2-chome, Kita-ku, Osaka-shi, Osaka
		Name	SUNTORY LIMITED

10